



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA

“AGENTES ETIOLÓGICOS DE LA SEPSIS NOSOCOMIAL EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO
DE SONORA”

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

PRESENTA:
DR. VICTOR MANUEL YAÑEZ LENDIZABAL

HERMOSILLO, SONORA

Julio 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA

“AGENTES ETIOLÓGICOS DE LA SEPSIS NOSOCOMIAL EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA”

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

PRESENTA:

DR. VICTOR MANUEL YAÑEZ LENDIZABAL

DRA. ALBA ROCIO BARRAZA LEON
DIRECTORA DEL HOSPITAL INFANTIL E
INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO
DE SONORA

DR. HOMERO RENDON GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACION Y CALIDAD

DR. CARLOS ARTURO RAMÍREZ RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
NEONATOLOGÍA
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS ALOMIA ZEGARRA
JEFE DE LA UNIDAD DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA
ASESOR DE TESIS

DR. JUAN MIGUEL OCHOA
JEFE DEL SERVICIO NEONATOLOGIA
ASESOR DE TESIS

Hermosillo, Sonora

Julio 2017

AGRADECIMIENTOS

- *A Dios por darme la oportunidad de vivir y disfrutar cada momento.*
- *A mi esposa Katherine por su amor, comprensión y paciencia, por ayudarme a ser mejor persona, por sus cuidados, a mi hijo Gabriel por ser la alegría de mis días y el estímulo para seguir adelante.*
- *A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional en cada paso que doy, formando parte de cada logro, y siendo el apoyo en cada tropiezo.*
- *A mis maestros que me han brindado su tiempo, amistad y conocimiento.*

ÍNDICE

Introducción	5
Resumen	6
Planteamiento del problema	7
Marco teórico	8
Hipótesis	23
Objetivos	24
Justificación	25
Material y métodos	26
Resultados	30
Discusión	33
Conclusiones	38
Anexos	51
Bibliografía	52

INTRODUCCIÓN

La infección intrahospitalaria neonatal se define como sepsis nosocomial que ocurre entre las 72 horas y los 28 días de vida, es un síndrome clínico caracterizado por una reacción inflamatoria con signos focales o sistémicos de infección, acompañado de un agente causal, ya sea microorganismos patógenos o sus toxinas en el primer mes de vida. ⁽¹⁾

La infección nosocomial representa un desafío creciente en el campo de la neonatología, retroalimentado por los propios avances de la especialidad y los retos mayor sobrevida de prematuros, así mismo las características propias de los pacientes hospitalizados.

La incidencia de sepsis nosocomial varía de una unidad neonatal a otra, debido a las distintas características de ellas y a la frecuente dificultad diagnóstica, esto hace que los agentes involucrados en su etiología sean variables y dependan del lugar, institución, país y periodo de estudio.

La importancia de conocer los agentes patógenos causantes de sepsis nosocomial radica en la posibilidad de brindar un tratamiento adecuado y oportuno, que disminuya la morbimortalidad neonatal, limite el número de fracasos terapéuticos y la resistencia bacteria.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los agentes etiológicos de la sepsis nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del estado de Sonora del 01 Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2016.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, durante un periodo de tiempo de un año, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), en donde se recabaron resultados de cultivos positivos de pacientes que cursaron con un cuadro de sepsis nosocomial, se mostraron las principales características de los pacientes y finalmente se describió su resistencia y sensibilidad antimicrobiana de forma individual, los resultados se mostraron en tablas.

Resultados: Se incluyeron 58 pacientes, aislando 60 agentes patógenos (2 pacientes presentaron una segunda infección nosocomial), se encontró que los gérmenes Gram negativos son los microorganismos aislados con más frecuencia (53.3%), sin embargo de forma individual se observó que el *S. epidermidis* (bacteria Gram positivo) continúa siendo la principal bacteria en la sepsis nosocomial con 13 cultivos positivos, con resistencia bacteriana del 100% a las penicilinas, seguido de las bacterias Gram negativas *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*, en donde la primera mostró gran producción de BLEE (73%), sensible a los carbapenémicos y la última resistencia a la mayoría de antibióticos (penicilinas, aminoglucosidos, cefalosporinas, carbapenémicos) catalogándose como multiresistente.

Conclusiones: las bacterias Gram negativas por grupo son la principal causa de sepsis nosocomial y de manera individual el *S. epidermidis* es el principal agente etiológico, con alta resistencia a las penicilinas, seguido de bacterias como *Klebsiella* y *Pseudomona aeruginosa*.

Palabras clave. Sepsis neonatal tardía, sepsis nosocomial neonatal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los avances en las unidades de recién nacidos han aumentado la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso y esto ha condicionado un incremento en la sepsis nosocomial, debido a una serie de factores de riesgo de infección, como son las técnicas invasivas, nutrición parenteral, administración de antibióticos de amplio espectro, larga estancia hospitalaria. La incidencia de sepsis neonatal varía de una unidad neonatal a otra, debido a las distintas características de ellas y a la frecuente dificultad diagnóstica, así mismo la flora bacteriana y resistencia de los agentes patógenos. En México se ha registrado que la incidencia es de 4 a 15.4 por 1000 nacidos vivos. (1)

Por lo que este estudio pretende mostrar los agentes etiológicos más frecuentes de la sepsis tardía en nuestra unidad hospitalaria, con lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los agentes etiológicos de la sepsis nosocomial en la Unidad de cuidados Intensivos Neonatales en el HIES durante el periodo de tiempo comprendido del 01 de enero del 2016 al 31 Diciembre del 2016?

MARCO TEORICO

La infección intrahospitalaria neonatal es un síndrome clínico caracterizado por una reacción inflamatoria con signos focales o sistémicos de infección, acompañado de un agente causal, ya sea microorganismos patógenos o sus toxinas en el primer mes de vida. Estas infecciones son causa importante y frecuente de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. ⁽¹⁾

Los avances en las unidades de recién nacidos han aumentado la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso y esto ha condicionado un incremento en las sepsis nosocomial, debido a una serie de factores de riesgo de infección que se concentran en este grupo de neonatos (técnicas invasivas, nutrición parenteral, administración de antibióticos de amplio espectro, larga estancia hospitalaria...). La incidencia de sepsis neonatal varía de una unidad neonatal a otra, debido a las distintas características de ellas y a la frecuente dificultad diagnóstica.

Los gérmenes prevalentes son los Estafilococos coagulasa negativos (SCN) y de ellos el *S. epidermidis*. Los gérmenes Gram positivos predominan sobre los Gram negativos. Sin embargo, estos patógenos pertenecen a la flora normal de la piel y son un contaminante frecuente de los hemocultivos. Diferenciar una verdadera infección de una contaminación puede ser difícil. ⁽¹⁾ El éxito en el tratamiento de la sepsis intrahospitalaria requiere el reconocimiento precoz de la infección, el tratamiento antimicrobiano apropiado y un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular agresivo.

La infección nosocomial representa un desafío creciente en el campo de la neonatología, retroalimentado por los propios avances de la especialidad y los retos mayor sobrevivencia de prematuros. Los cimientos para la construcción de verdaderas guías o normas en una institución hospitalaria, son el conocimiento del comportamiento de determinada patología en dicha institución, y el conocimiento de la epidemiología de la misma. ⁽¹⁾

INCIDENCIA

La frecuencia de infecciones nosocomiales varía según el tipo de pacientes que son admitidos, los hábitos en la prescripción de los antibióticos y el número de procedimientos invasivos que se realizan en los pacientes.

En la literatura se ha informado que la incidencia de una infección nosocomial oscila entre 6.2 y 33 % y la densidad de la incidencia es de 4.8 a 22 casos por 1000 días de hospitalización. En México se ha registrado que la incidencia es de 4 a 15.4 por 1000 nacidos vivos y de 8.8 a 41.1 por cada 100 egresos. ⁽²⁾

La infección nosocomial neonatal más frecuente es la bacteriemia (entre 21 y 56 %), seguida de la neumonía (13.9 y 30 %); en otros órganos y sistemas, las frecuencias son menores. ⁽²⁾ Los agentes involucrados en su etiología son variables y dependen del lugar, institución, país y periodo de estudio. Se estima que la mortalidad debida a infecciones nosocomiales oscila entre 2 y 11 % en las unidades de cuidados intensivos neonatales y que el tipo de microorganismo causante de la infección nosocomial constituye el factor de riesgo más importante para mortalidad, la cual

llega a 40% si se trata de bacilos Gram negativos y a 28 % en los pacientes con infecciones fúngicas. ⁽²⁾

Estas infecciones son la causa más común de mortalidad neonatal y son responsables de un 30 a un 50% de las muertes neonatales en total cada año, en los países en desarrollo. ⁽³⁾

Según informes de la OMS, entre el 33 y el 66% de los recién nacidos admitidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales se les diagnostica infección en algún momento de su estancia y se estima que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1 000 nacidos vivos, contraen una infección. ⁽⁴⁾

DEFINICION

Se denomina sepsis neonatal al síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en el hemocultivo bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, aunque actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP < 1.500 g). Las Sepsis de inicio tardío, se inician generalmente después de las 72 horas de vida, aunque algunos autores alargan este comienzo a los 7 días de vida. También se las llaman Sepsis nosocomiales, pues en su origen están los gérmenes habituales de las Unidades hospitalarias, y Sepsis asociadas a los Cuidados Sanitarios se prefiere definir a las sepsis nosocomiales como las causadas, por microorganismos localizados en el Hospital que afectan especialmente a recién nacidos prematuros, y sobre todo a

recién nacidos de muy bajo peso (menores de 1500 grs. al nacer), asociado a la inmadurez inmunológica que presentan estos niños. ⁽⁵⁾

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) – la presencia de por lo menos 2 de los siguientes criterios, uno de los cuales deberá ser temperatura ó recuento leucocitario anormal:

*Temperatura > 38,5°C ó < 36°C

*Taquicardia definida como una FC media > 2 DS sobre la normal para su edad en la ausencia de estímulos externos, uso medicinas crónicas ó de estímulos dolorosos ó una taquicardia inexplicable que persiste por un período de más de media a una hora ó en niños < 1 año: bradicardia definida como una FC media < percentil 10 para la edad en la ausencia de estímulos vágales, beta bloqueadores ó cardiopatía congénita, ó una depresión persistente por más de media a una hora inexplicable.

*Frecuencia respiratoria media > 2DS sobre la normal para su edad ó ventilación mecánica por un padecimiento agudo no relacionado a una enfermedad neuromuscular ni a anestesia general.

*Recuento leucocitario elevado ó disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia) ó >10% neutrófilos inmaduros.

Infección: una infección sospechada ó comprobada (por cultivo positivo, tinción de tejido ó PCR) causada por cualquier patógeno ó un síndrome clínico asociado con una alta posibilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos en el examen clínico, en imágenes ó en laboratorios (ej leucocitosis, Radiografía de tórax con neumonía, eritema purpúrico ó petequiral ó púrpura fulminante).

Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia de, ó como resultado de una infección sospechada ó comprobada.

Sepsis severa: sepsis más disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión

Choque séptico: sepsis severa y disfunción orgánica cardiovascular, con hipotensión arterial a pesar de reposición de líquidos que requiere apoyo inotrópico.

En recién nacidos (de 0 a 7 días) se considera anormal una taquicardia >180 , bradicardia 50 , leucocitosis $>34,000/\text{mm}^3$, presión sanguínea sistólica 180 y < 100 , FR >40 , leucocitos $>19,500$ ó $< 5000 /\text{mm}^3$ y presión sanguínea sistólica < 75 mm/Hg La temperatura debe ser tomada rectal, vesical, oral ó por sensor en catéter central.⁽⁶⁾

La clínica se inicia después de las 72 horas de vida, aunque puede comenzar antes, y el espectro de patógenos responsables de la infección es distinto al de la sepsis vertical. La CDC han definido la infección asociada a los cuidados sanitarios como todo cuadro clínico, localizado o sistémico, que es el resultado de una reacción adversa debida a la presencia de uno o varios agentes infecciosos o sus toxinas, sin evidencia de que estuviese presente o en fase de incubación en el momento del ingreso hospitalario.⁽⁷⁾

FACTORES DE RIESGO

Los neonatos son particularmente susceptibles a infectarse como resultado de la interacción de varios factores de riesgo. La sepsis adquirida es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los neonatos ingresados a la unidad de

cuidados intensivos neonatales, cuya manifestación clínica es habitualmente inespecífica, lo que puede retardar el diagnóstico.

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Red de Desarrollo Humano e Investigación Neonatal en Estados Unidos encontró que el 21% de prematuros de muy bajo peso que sobreviven los primeros 3 días de vida, desarrollaran por lo menos un evento de sepsis nosocomial y que entre los recién nacidos con un peso al nacer de 400-750 g. La incidencia de sepsis nosocomial aumenta hasta un 43%.⁽⁸⁾

En la literatura se ha descrito una variedad de factores de riesgo asociados a Infecciones nosocomiales en las UCIN, como son el uso de nutrición parenteral total, cateterismo intravascular, edad gestacional < 30 semanas, intubación endotraqueal y ventilación mecánica.⁽⁹⁾ En diversos estudios se observó una tendencia de más infecciones por bacterias Gram-negativas y por hongos en los más prematuros.⁽¹⁰⁾

La ventilación mecánica continua siendo un factor importante tomando en cuenta las patologías primarias de ingreso y que afectan a los grupos más vulnerables, en especial a los recién nacidos pre términos. La neumonía asociada al ventilador se desarrolla después de que el paciente ha sido colocado en ventilación mecánica (MV) por lo menos 48 horas.⁽¹¹⁾

Entre otros factores encontrados en la literatura, están el peso al nacer, el uso de antibióticos y malformaciones congénitas, exposición a corticosteroides posnatales

28, la cardiopatía congénita, el género masculino, la exposición posnatal a la combinación de esteroides y bloqueantes H2 entre muchos más.

A nivel internacional se han realizado diversos estudios para determinar los factores de riesgo asociados a infecciones nosocomiales; sin embargo, estos factores cambian de acuerdo al tipo de pacientes tratados en cada unidad y las características socio demográficas de cada país, e incluso de cada región, por lo que es importante contar con estudios a nivel local que determinen qué factores se asocian con el desarrollo de complicaciones infecciosas en los neonatos que ingresan a una UCIN. ⁽¹²⁾

Se muestra un cuadro con los factores de riesgo comparados con los de la sepsis temprana, haciendo mención de algunos de los factores previamente mencionados.

(13)

FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS DE INICIO TEMPRANO ²⁰	FACTORES DE RIESGO SEPSIS INICIO TARDÍO ¹¹
Maternos: 1. Ruptura prematura de membranas mayor a 18 h. 2. Fiebre materna 3. Corioamnionitis 4. Colonización de microorganismos del tracto genital materno 5. Infección genito-urinario materna en el parto 6. Líquido amniótico fétido 7. Bacteriuria materna Neonatales: 1. Prematurez 2. Peso bajo al nacer 3. Género masculino 4. Apgar a los 5 minutos menor a 6	1. Prematurez 2. Procedimientos invasivos a. Intubación endotraqueal prolongada b. Colocación de catéteres intravasculares c. Nutrición parenteral d. Drenajes pleurales 3. Hospitalización prolongada Hacinamiento hospitalario, falta de espacio físico.

Fuente: Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica (GPC).

ETIOPATOGENIA

Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con: Tiempo de presentación de la infección (temprana vs tardía), edad de gestación (recién nacido pretérmino vs término), antecedentes de colonización materna, profilaxis antimicrobiana materna intraparto y factores de riesgo propios del recién nacido. ⁽¹⁴⁾

Los índices de prevalencia para un patógeno específico bacteriano varían de una Unidad Neonatal a otra, pudiendo cambiar bruscamente, pero, de una forma general, podemos decir que en las sepsis nosocomiales los Gram positivos predominan sobre los Gram negativo. Entre los microorganismos aislados en los hemocultivos, *Staphylococcus coagulasa negativa* se identificó en casi la mitad de los mismos. *Staphylococcus epidermidis* (*S. Epidermidis*) conformó 86.7% de los agentes causales en la sepsis tardía. ⁽⁷⁾

El *S. Epidermidis*, en el pasado considerado comensal cutáneo ubicuo, es una de las once especies de estafilococo coagulasa negativo (SCN) que forma parte de la flora normal del ser humano. Entre los factores que se implican en el aumento de la prevalencia de este germen en las infecciones nosocomiales, cabe citar: la colonización de la piel, tracto respiratorio superior y aparato digestivo del RN. Esta colonización es requisito habitual para el desarrollo de infección. La forma de transmisión más importante es la propagación de persona a persona, aunque existen otras formas como la transmisión aérea, y entre las vías de entrada más importante son a través de soluciones de continuidad en la piel y/o mucosas, tubo

digestivo tras lesión de la barrera epitelial y vías respiratorias, sobre todo en pacientes sometidos a ventilación mecánica. La sepsis por *S. Epidermidis* presenta como característica singular la inespecificidad de síntomas y su carácter larvado, así como, en general, la ausencia de complicaciones focales, motivo por el cual la alerta a su aparición debe ser siempre elevada, además no siempre es fácil evaluar correctamente la presencia de un hemocultivo positivo a este germen, corriendo el riesgo de catalogar de infección lo que puede ser contaminación. ⁽¹⁵⁾

Otras fuentes consultadas refieren agentes como son enterobacterias. Para estas bacterias, el medio hospitalario es un ambiente que favorece la adquisición y transmisión de genes de resistencia antimicrobiana debido a la presión selectiva que ejercen los antibióticos. En un estudio realizado en India por Saritha Kamath aislaron 205 bacterias de infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) refiriendo que el 71,8% de las bacterias fueron Gram negativas, y de estas, el 81,8% fueron productoras de BLEE. La especie bacteriana que con mayor frecuencia mostro BLEE fue *Klebsiella pneumoniae* (54,8%). ⁽¹⁵⁾

La *Klebsiella pneumoniae* es uno de los patógenos más importantes en el periodo neonatal en los países en desarrollo. En las sepsis confirmadas con diferentes regiones del mundo la incidencia vario entre 16% a 28%. Su incidencia varía entre 4.1 y 6.3 por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad entre 18% a 68%. En este mismo estudio, en México se reporto 7.1 casos por cada 100 admisiones hospitalarias. ⁽⁹⁾

Los mecanismos de resistencia, como la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en especies de *Klebsiella* o la resistencia a meticilina en *Staphylococcus* spp pueden causar fracasos terapéuticos. Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) informan de 2 millones de casos de infección con bacterias resistentes en los Estados Unidos (EE.UU.) cada año, con al menos 23.000 muertes. ⁽¹⁶⁾ Se muestra un cuadro comparativo entre los gérmenes causantes de sepsis neonatal tanto temprana como tardía. ⁽¹³⁾

	SEPSIS DE INICIO TEMPRANO	SEPSIS DE INICIO TARDIO (NOSOCOMIAL)
Transmisión	Vertical	Horizontal
Inicio	Primeras 72 horas*	Después de las 72 horas
Gérmenes frecuentes	Se localizan en el canal de parto: En países desarrollados, predominan estreptococos del grupo B, <i>Eschericia coli</i> (más frecuente en RN PMBAN). En países en vías de desarrollo, además se reportan <i>Klebsiella</i> y <i>S. aerus</i> . <i>Listeria monocytogenes</i> , aunque menos común, se asocia con enfermedad invasiva en RN, abortos espontáneos o muerte fetal.	Microorganismos procedentes del entorno hospitalario, por contacto del personal de salud (colonización de manos) o a partir de material contaminado: Gérmenes Gram positivos: <i>Staphylococcus epidermidis</i> (S. coagulasa negativo) Gérmenes Gram negativos: <i>Eschericia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Cándida sp.
Presentación clínica más frecuente	Neumonía usualmente más grave y de mayor mortalidad.	Bacteriemia y meningitis.
Mortalidad	10%-30%	10%-15%

*Si se presenta en las primeras 24 horas, se denomina sepsis de inicio muy temprano y se asocia con alta mortalidad y rara vez se presenta con meningitis.

Fuente: Autores

Fuente: Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica (GPC).

DIAGNOSTICO

La sospecha clínica es lo principal para poder llegar al diagnóstico de sepsis neonatal e idealmente confirmarse con cultivos positivos en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros sitios normalmente estériles. El diagnóstico debe hacerse oportunamente para poder instalar un tratamiento adecuado. Ante cualquier cuadro sugestivo de sepsis, se debe realizar estudio diagnóstico completo. En sepsis tardía se debe incluir hemocultivos (central y periféricos) y cultivo de líquido cefalorraquídeo además urocultivo. En casos de infecciones localizadas (por ejemplo osteoartritis), se debe cultivar el sitio de infección. Prácticamente cualquier problema neonatal puede presentarse como sepsis, debido a esto es importante que se realice una historia clínica y exploración física adecuadas, toma de biometría hemática completa. Si bien no existe un biomarcador de sepsis ideal, existen múltiples estudios que apoyan la utilidad de procalcitonina y proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Dentro de los datos clínicos la presencia de síntomas o signos sutiles hace difícil la identificación de un proceso séptico, sin embargo existen ciertos hallazgos clínicos más comunes encontrados en la literatura los cuales incluyen: hipotermia (41%), hiperglucemia (38%), apnea (38%) y bradicardia (30%). Teniendo en cuenta lo poca especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de un proceso infeccioso por clínica se tiene que complementar con estudios de laboratorio. ⁽¹⁷⁾

Las pruebas Hematológicas en la práctica diaria se usan comúnmente para diagnosticar la infección neonatal, entre las que el recuento completo de células

sanguíneas y reactantes de fase aguda son las principales, son más útiles para excluir la infección a través de su alto valor predictivo negativo. Se proponen puntuaciones de detección de sepsis para mejorar la exactitud de estas pruebas de diagnóstico. El sistema de puntuación hematológica más utilizado es el puntaje de Rodwell en la que contempla siete hallazgos: leucocitosis o leucopenia, neutrofilia o neutropenia, aumento del número de neutrófilos inmaduros, elevación de la proporción de neutrófilos inmaduros a totales, proporción de neutrófilos inmaduros a maduros de al menos 0,3, Cambios degenerativos en los neutrófilos y bajo recuento de plaquetas. Una puntuación de 3 o más tiene 96% de sensibilidad y 78% de especificidad, y una puntuación menor de 3 tiene un valor negativo predictivo del 99%.⁽¹⁷⁾ Otros datos encontrados y que nos orientan hacia la sospecha diagnósticos son la trombocitopenia, elevación de la PCR y corioamnionitis que constantemente se ven asociados con sepsis Gram-negativa de inicio tardío.⁽¹⁸⁾

Sin marcadores de infección confiables, los neonatólogos a menudo comienzan los antibióticos ante la sospecha de sepsis, exponiendo a muchos pacientes a un tratamiento innecesario. Algunos autores han propuesto la procalcitonina (PCT), un precursor de la calcitonina, como marcador para sepsis neonatal en recién nacidos debido a que la liberación de PCT en tejidos aumenta durante las infecciones. Un marcador diagnóstico confiable que permite la detección temprana, podría reducir el recurso innecesario a la terapia antibiótica, Es cada vez más responsable de la selección de microorganismos resistentes.⁽¹⁹⁾

El hemocultivo es referido por algunos fuentes como el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la

sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30-40%. Si se usan 3 ml la sensibilidad sube hasta 70-80%.⁽²⁰⁾ Lamentablemente, en la práctica, el volumen inoculado promedio es menor a 0,5 ml, dado que es difícil tomar mayores volúmenes por el tamaño/peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que pueden presentar como complicación del episodio de sepsis. Utilizar hemocultivos seriados tampoco parece solucionar completamente el problema, aunque es recomendable.⁽²⁰⁾

Se refiere que el tiempo de incubación de los hemocultivos positivos para la sepsis Gram-negativa fue menor (13 horas) en comparación con la sepsis Gram-positiva (20 horas).

Nuevas técnicas y marcadores se han sugerido para el diagnóstico de sepsis neonatal entre los que entramos la detección de citocinas, las cuales son importantes como mediadores químicos en la maduración de las células progenitoras, intervienen en la cascada inflamatoria, la inmunidad innata y adquirida. Las más estudiadas hasta el momento son el factor de necrosis tumoral, IL 6, se necesitan más estudios, utilizando meta análisis para determinar el impacto de estos marcadores en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal.⁽²¹⁾

TRATAMIENTO

Los rápidos cambios en los procesos fisiológicos del desarrollo fetal y neonatal afectan profundamente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinamia de los

antimicrobianos; el proceso de maduración de los diversos sistemas en el RN influye directamente en la distribución del agua corporal, en el metabolismo y en la eliminación de todos los fármacos, por lo que es importante definir las dosis y frecuencia de la administración de antimicrobianos, dado que la función renal está en constante cambio durante el primer mes de vida. ⁽²²⁾

El riesgo de un incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos, que constituye un grave problema de salud pública, motivó la implementación de diversas estrategias, en general, basadas en adoptar una conducta en el uso racional de antibióticos, restringiendo sus indicaciones y empleándolos por el menor tiempo posible. La aplicación de esta medida tiene ciertas dificultades en las unidades neonatales, debido, en especial, a la escasa especificidad del diagnóstico clínico de sepsis, lo cual motiva con alta frecuencia la indicación de antibióticos por “sospecha de sepsis” .⁽²³⁾

Los organismos Gram-positivos son los organismos más comúnmente aislados, desafortunadamente, la resistencia antimicrobiana es común. El manejo empírico inicial de antibióticos debe hacerse con base en la experiencia de cada hospital, siempre teniendo en cuenta el patrón de resistencia y sensibilidad. Se debe evitar el uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro, sin embargo en situaciones especiales, se requiere el empleo de cefalosporinas de tercera o cuarta generación, o inclusive carbapenems (cepas multiresistentes productoras de betalactamasas de espectro extendido –BLEE-). Debido a la alta prevalencia de infecciones por estafilococo coagulasa negativo de manera empírica se puede utilizar vancomicina

en sospecha de sepsis nosocomial, pero si los cultivos se reportan negativos en 48 horas, esta se debe suspender. ⁽²⁴⁾

Estudios recientes han propuesto el uso de linezolid y daptomicina en neonatos para el tratamiento de infecciones causadas por organismos Gram-positivos resistentes a b-lactamasas y vancomicina sin embargo hace falta más recomendaciones que avalen su uso. De la misma forma en países en vías de desarrollo, en donde los organismos Gram-negativos son más comunes, se ha propuesto medicamentos como el ciprofloxacino y colistina. Sin embargo el uso de estos nuevos antibióticos debe permanecer restringido a la terapia definitiva de infecciones causadas por organismos resistentes. Ninguno de estos fármacos debe utilizarse para la terapia empírica. ⁽²⁴⁾

HIPOTESIS

- Los microorganismos Gram negativos son los principales agentes patógenos causantes de sepsis nosocomial en nuestra Unidad de Cuidado Intensivos Neonatales.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar los agentes etiológicos de la sepsis nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del estado de Sonora.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar las características de los pacientes con sepsis nosocomial.
- Describir la resistencia antibiótica de los agentes más frecuentes.
- Identificar los principales sitios de infección.

JUSTIFICACION

En México las tasas de de sepsis neonatal tardía se han registrado hasta de 4 a 15.4 por 1000 nacidos vivos y de 8.8 a 41.1 por cada 100 egresos.

Dado los altos rangos de morbimortalidad por sepsis en recién nacidos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, (término, pre término, o muy bajo peso al nacer), hace que sea importante un diagnóstico y terapéutica apropiada oportuna, para mejorar el pronóstico de estos pacientes siendo necesario la identificación de los agentes patógenos más frecuentes.

En la práctica clínica el diagnóstico de sepsis neonatal nosocomial es difícil ya que este se basa en criterios clínicos y de laboratorio que son inespecíficos y el tratamiento se inicia inmediatamente en forma empírica lo que conlleva a un uso indiscriminado de medicamentos antibióticos y por ende un incremento en las resistencias microbianas. Esto hace que sea necesario conocer la resistencia bacteriana a los medicamentos más usados para evitar este tipo de acciones que empeoran el estado de salud de nuestros pacientes.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo.

GRUPOS DE ESTUDIO

Recién nacidos hospitalizados con sepsis nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo de un año.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 58 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en la UCIN.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Expedientes de Recién Nacidos que hayan sido hospitalizados en la UCIN en el HIES en el periodo de tiempo comprendido del 01 de enero 2016 - 31 Diciembre de 2016 con diagnostico de sepsis nosocomial confirmada por cultivo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expedientes que se encuentren incompletos y no contengan los datos solicitados.
- Pacientes que no cuenten con expediente en físico.
- Cultivo negativo o no realizado.

OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADORES
Edad	Es el tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Tiempo de días cumplidos al momento del diagnostico	Cuantitativa, continua	Edad en días (numero arábigo)
Sexo	Condición orgánica que diferencia a un hombre de una mujer.	Caracteres sexuales que diferencian a un hombre de una mujer	Cualitativa, nominal, dicotómica	Hombre o Mujer
Sepsis neonatal tardía	Es la respuesta inflamatoria sistémica que se presenta secundaria aun proceso infeccioso posterior a las 72h de vida	Alteraciones clínicas y laboratorios que se presentan secundarios a un proceso infeccioso después de las 72h de vida.	Cualitativa, dicotómica	Si o no
Agente etiológico	Patógeno aislado en fluidos corporales normalmente estériles o sitio no habitual.	Microorganismos aislados en cultivos de fluidos corporales en sitios estériles o no habituales.	Cualitativa, nominal	Bacterias (gran + o -), Hongos
Sensibilidad antimicrobiana	Determinación de efectividad de un medicamento contra el agente patógeno aislado a través de un antibiograma	Efectividad de un antibiótico frente a un agente patógeno aislado en un cultivo	Cualitativa dicotómica	Si o no
Resistencia antimicrobiana	Determinación de de falta de efectividad de un medicamento contra el agente patógeno aislado a través de un antibiograma	Falta de efectividad de un antibiótico frente a un agente patógeno aislado en un cultivo	Cualitativa Dicotómica	Si o no

ANALISIS DE DATOS

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, durante un periodo de tiempo de un año comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2016, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el HIES, en donde se recabaron resultados de cultivos positivos de pacientes que cursaron con un cuadro de sepsis nosocomial, se mostraron las principales características de los pacientes y finalmente se describió su resistencia y sensibilidad antimicrobiana de forma individual, los resultados se mostraron en las tablas.

MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Se recolectó la información en el formato de recolección diseñado para el estudio.

Dichos datos se vaciaron en hoja de Excel para su análisis.

Se determinó la frecuencia y la distribución de la sepsis nosocomial neonatal. Los resultados del antibiograma se expresaron en valores crudos y porcentajes.

ASPECTOS ETICOS

Este protocolo se llevará a cabo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989, códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, así como en base a la Ley General de Salud en materia de investigación y aprobado por el comité de ética de nuestra unidad hospitalaria.

La información obtenida es confidencial, obteniendo dicha información de forma directa de los expedientes clínicos. Los resultados obtenidos pueden beneficiar a nuestra institución en el manejo de procedimientos, uso racional de antibióticos, y determinación de agentes patógenos y sobre todo brindar un mejor manejo para nuestros pacientes.

RESULTADOS

Se revisaron resultados de cultivos y expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos neonatales durante un año, del 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2016, en busca de los agentes patógenos más frecuentes causantes de sepsis neonatal tardía en nuestra unidad; se obtuvieron 58 casos que cumplían con los criterios del estudio. Del total de pacientes, 37 (63.8%) correspondían al género femenino y 21 (36.2%) al género masculino.

En cuanto a la edad gestacional se pudo observar que los prematuros ocupan el primer lugar con 37 (63.8%) pacientes, seguido de los recién nacidos a término con 20 (34.5%) y solamente uno (1,7%) post termino. Cabe mencionar que dentro del grupo de los pacientes prematuros se hizo una clasificación para diferenciar los casos de los menores de 28 SDG (5 pacientes, 8.6%), el grupo de 28 a 32 (13 pacientes, 22.4%) y los mayores de 32 SDG hasta 37 SDG (19 pacientes, 32.8%).

El peso de los pacientes se clasifico en 3 grupos, los menores de 1.5kg, los que se encontraban entre 1.5 y <2.4 kg y por último los pacientes con > 2.5 y < 4kg, y, se encontró que el mayor grupo de pacientes los conforman los recién nacidos con peso menor a 1.5 con un total de 24 casos (41.4%), seguido del grupo con peso de 1.5 a 2.4 kg con un total de 11 pacientes (18.9%) y finalmente el grupo con peso entre 2.5 kg y 4 kg con un total de 23 pacientes (39.7%).

El sitio de infección por la cual se hizo la sospecha diagnóstica de sepsis fue la siguiente: 38 (65.6%) casos reportados como bacteriemia, seguida de neumonía 16 que representa el 27.6%, por último los menos frecuentes fueron la meningitis y el empiema con tan solo un caso en ambos (Tabla 1).

La edad de inicio registrada en una infección nosocomial en nuestra población varió de 3 hasta 89 días, teniendo una edad promedio de 24.4 días, y, sobre los días de estancia promedio intrahospitalaria del grupo de estudio fue de 19.5 días. (Tabla 2)

De los 58 casos de pacientes que se estudiaron, en dos (3.4%) se aisló un segundo germen patógeno (60 cultivos con crecimiento), todos estos se incluyeron dentro de la muestra de microorganismos que se analizaron en este estudio, dando un total de 60 cultivos positivos, logrando aislar 17 diferentes agentes patógenos, en cuanto al tipo de microorganismo, las bacterias fueron aisladas en 56 (93.3%) cultivos y solo 4 (6.7%) eran hongos.

El principal tipo de cultivo en el cual se desarrolló un germen patógeno fue el torrente sanguíneo, con 39 (65%) hemocultivos positivos, se realizaron 31 cultivos centrales y 8 periféricos. Finalmente compartiendo el último lugar estaban el cultivo de líquido cefalorraquídeo, el coprocultivo y cultivo de líquido pleural con solo 1 (1.7%) caso en cada uno de ellos.

La distribución dentro del grupo de las bacterias clasificadas por tinción de Gram dio como resultado que los gérmenes Gram negativos fueron el principal grupo con 32

(53.3%) cultivos y las bacterias Gram positivas se presentaron en 24 pacientes (41.4%).

De forma individual se encontró que el agente etiológico más frecuente en la sepsis nosocomial es un germen Gram positivo, el *Staphylococcus epidermidis* que se aisló en 13 (21.7%) casos, seguido de la *Klebsiella pneumoniae* en 11 (18.3%), en tercer lugar *Pseudomona aeruginosa* y por último con 5 microorganismos; *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Candida famata* y *Candida tropicalis* con tan solo 1 (1.7%) cultivo por cada agente.

En la tabla 3, se observa con mayor detalle cada agente etiológico, mostrando el número de casos en los cuales se aisló y el porcentaje, de la misma forma, más adelante se muestra el antibiograma de forma individual de los microorganismos patógenos.

Se describen las características de los 3 principales agentes patógenos que representan el 56.7% del total de microorganismos aislados. El *Staphylococcus epidermidis* es el principal agente patógeno aislado, se presentó en 13 pacientes, de los cuales se reportó cefoxitina positivo en 12 pacientes y 1 negativo, sin embargo, se encontró resistente en todos los casos a las penicilinas. (Tabla 4). El tratamiento médico de los pacientes al momento de aislar este agente era a base de vancomicina en 5 casos, dicloxacilina en 6 pacientes y 2 en linezolid. (Tabla 5).

La *Klebsiella pneumoniae* ocupó el segundo lugar de frecuencia con 11 cultivos positivos representando el 18.3%, de éstos en 8 casos, se reportaron como BLEE+ (73%) y 3 BLEE- (27%). (Tabla 6) No se observó resistencia bacteriana al meropenem en ningún caso. (Tabla 7)

La *Pseudomona aeruginosa* ocupó el tercer sitio, con 10 cultivos positivos, siendo el agente bacteriano con mayor resistencia antibiótica, a casi todos los grupos de medicamentos: penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidos, carbapenemicos, el único medicamento que mostro un 60% de sensibilidad fue el ciprofloxacino, medicamento poco utilizado en el periodo neonatal.

El resto de gérmenes representaron el 43.3% incluyendo a hongos y bacterias. Las bacterias Gram positivas como *S. hominis* (3 casos), *S. aureus* (3 casos) y *S. haemolyticus* (2 casos) presentaron gran resistencia a medicamentos, siendo cefoxitino positivas en 100% de los casos en *S. hominis* y *S. haemolyticus* y 33% en *S. aureus*. (Tabla 10-12) Otras bacterias clasificadas dentro de este grupo están los *Enterococcus faecium* y *faecalis* con 2 y 1 caso respectivamente. (Tabla 13, 14)

Las bacterias Gram negativas como *E. coli* mostraron 3 casos de los cuales el 66% fue BLEE positivo, siendo sensible en el 66% a los aminoglicosidos y sensible en los 3 casos a meropenem. Los enterococos como *Enterococcus faecium* y *faecalis* presentaron adecuada sensibilidad a los aminoglicosidos y carbapenemicos, pocos casos reportados, se agregan las tablas en las que se puede observar el antibiograma de cada una de ellas.

Los hongos fueron el grupo con menor número de casos positivos con 4 cultivos (6.7%) siendo 2 de ellos *candida papilosis*, y 1 en *Candida tropicalis* y *Candida famata*, llama la atención que ninguno hongo mostro resistencia a los antimicóticos, siendo medicamentos como Fluconazol y anfotericina B los usados en nuestra unidad hospitalaria.

DISCUSION

En nuestro estudio se incluyeron a 58 pacientes con sepsis nosocomial hospitalizados en la UCIN, hallando 60 agentes patógenos confirmados con cultivo, siendo dos pacientes quienes presentaron un segundo germen aislado, se reconoce que el principal sitio de aislamiento es el torrente sanguíneo con 38 casos (65.6%) dato similar al referido por la literatura médica.

La distribución por género fue mayor en el sexo femenino con 37 pacientes (63.8%) vs 21 (36.2%) en el sexo masculino. Con respecto a la edad gestacional se evidencio que el paciente pretérmino (<37 SDG) continua siendo el más afectado. Sin embargo el número de casos en menores de 28 SDG (pretérmino extremo) con tan solo 5 pacientes (8.6%) fue menor a lo referido en la bibliografía consultada en donde la incidencia de sepsis nosocomial se presentaba hasta en un 43%.⁽⁸⁾.

En cuanto a los microorganismos patógenos, se aislaron por cultivo un total de 17 agentes, siendo las bacterias Gram negativas las más frecuentes representando el 53%, contrario a lo referido en la literatura en donde las bacterias Gram positivas ocupan el primer puesto, sin embargo de forma individual el *S. epidermidis* continua siendo la principal bacteria causante de sepsis con 13 casos confirmados (21.7%) dato concordante con la mayoría de fuentes consultadas aunque con un porcentaje mucho menor (86.7%).⁽⁷⁾ Seguido de la *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* que en conjunto representan el 56.7% del total.

El *S. epidermidis* mostro gran resistencia bacteriana en nuestra población, teniendo en cuenta que el manejo inicial en nuestra unidad hospitalaria ante la sospecha de sepsis nosocomial por un germen Gram positivo es a base de una penicilina (Dicloxacilina), el antibiograma mostro resistencia a las penicilinas en todos los casos, de la misma forma 12 casos resultaron cefoxitino positivo y solamente un caso negativo, por lo que el manejo con cefalosporinas como tratamiento opcional se ve limitado, llama la atención la sensibilidad a medicamentos como vancomicina y linezolid en donde la resistencia bacteriana es menor, con una sensibilidad por el medicamento de 84 y 92% respectivamente.

Dentro de las bacterias Gram negativas, la *Klebsiella pneumoniae* ocupó el segundo lugar de frecuencia con 11 cultivos positivos, teniendo gran importancia clínica ya que la resistencia bacteriana es amplia, BLEE+ en 8 casos (73%) y en 3 BLEE- (27%) porcentaje de pacientes productores de BLEE mayor que lo referido en algunos artículos (54,8%).⁽¹⁵⁾, Se encontró que el manejo inicial ante un germen negativo en la mayoría de nuestros pacientes es con una cefalosporina de tercera o cuarta generación (Tabla 7), sin embargo con una resistencia de hasta 90% (en el caso de cefepime) en los reportes de antibiograma, dando pauta para el uso de medicamentos como los carbapenemicos en donde no se observó resistencia bacteriana.

La *Pseudomona aeruginosa* fue el tercer agente patógeno más frecuente con 10 cultivos positivos, siendo la bacteria que mostro mayor resistencia antimicrobiana a los diferentes grupos de medicamentos (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucosidos, carbapenemicos), siendo el ciprofloxacino el único medicamento

que mostro un 60% de sensibilidad, dato preocupante y poco alentador, ya que el ciprofloxacino es poco utilizado en la edad neonatal por sus efectos tóxicos y farmacodinamia poco conocida, además de no estar aun autorizado por la FDA para su uso en este grupo de edad.

Los Hongos fueron el grupo en el que no se encontró resistencia a los medicamentos usados, siendo sensibles a todos los medicamentos antimicóticos, siendo el fluconazol el medicamento más usado.

Es importante mencionar que de forma global, los antibiogramas demuestran que las bacterias Gram positivas aisladas tienen alta resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, situación preocupante ya que dichos medicamentos son considerados como manejo inicial para el tratamiento empírico de sepsis nosocomial, como en nuestra unidad. De la misma forma, se puede observar menor resistencia a los glucopeptidos, situación que debe ser tomada con cautela, ya que el uso indiscriminado de estos medicamentos pudiera desarrollar resistencia bacteriana a estos medicamentos.

En el caso de las bacterias Gram negativas, la alta prevalencia de cepas BLEE + hace que el manejo medico sea aun mas difícil, teniendo que utilizar medicamentos de amplio espectro, pudiendo dar pie a la formación de cepas más resistentes, como en el caso de la Pseudomona aeruginosa en donde el antibiograma reporta como único grupo de antibiótico con eficacia terapéutica a las quinolonas (ciprofloxacino), teniendo en cuenta las limitantes de este grupo de medicamentos en el paciente

neonatal tanto por su toxicidad, falta experiencia en neonatos como falta de aprobación por organizaciones como la FDA.

Debido a la alta tasa de resistencia bacteriana observada en nuestra población, el uso de medicamentos de amplio espectro no es una opción viable, por lo que tenemos que remontarnos a la prevención, con la necesidad de implementar medidas de higiene estrictas, difundiendo el uso de protección personal, lavado de manos, mínima invasión así como manejo adecuado de sondas y catéteres, para lograr disminuir las infecciones nosocomiales.

CONCLUSIONES

- El sexo femenino presento mayor número de casos de sepsis nosocomial, con 37 pacientes (63.8%) vs 21 (36.2%) en el sexo masculino.
- Los pacientes prematuros fueron el grupo con más casos de sepsis nosocomial 37 pacientes (63.8%), sin embargo no se observo predilección por los menores de 28 SDG.
- El principal sitio de aislamiento de agentes patógenos fue el torrente sanguíneo.
- Los principales agentes etiológicos de sepsis nosocomial fueron los gérmenes Gram negativos representando el 53.3%, sin embargo de forma individual el *S. epidermidis* ocupó el primer puesto.
- El *S. epidermidis* (bacteria Gram positiva) es el agente más frecuentemente aislado en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales siendo resistente en todos los casos a las penicilinas, con adecuada sensibilidad a vancomicina y linezolid.
- La *Klebsiella pneumoniae* ocupó el segundo lugar, siendo BLEE+ en 8 casos (73%), con resistencia a las cefalosporinas en el 90%, siendo sensible a los carbapenémicos en todos los casos.

- La *Pseudomona aeruginosa* fue el tercer lugar de frecuencia pero el agente patológico con mayor resistencia pudiendo catalogarse como multiresistente en todos los casos (penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidos, carbapenemicos), siendo el ciprofloxacino el único medicamento que mostro una sensibilidad de 60%, sin embargo aun no está aprobado por la FDA en la edad neonatal, por sus efectos tóxicos y farmacodinamia poco conocida.
- A pesar de la resistencia bacteriana a la dicloxacilina por bacterias Gram positivas, y sensibilidad a glucopeptidos, se tendrá que hacer más estudios para mostrar el beneficio del uso de estos medicamentos, frente a los riesgos de favorecer la existencia de cepas resistentes. En cuanto a los gérmenes Gram negativos se tiene que hacer uso racional de los medicamentos de amplio espectro, por la alta prevalencia de cepas multidrogoresistentes, sin poder recomendar el inicio de un carbapenemico como tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de sepsis nosocomial.

Tabla 1. Características clínicas de los recién nacidos con sepsis nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, HIES

	n=58	%
Sexo		
Hombre	21	36.2
Mujer	37	63.8
<i>Edad Gestacional en SDG</i>		
≤27.6	5	8.6
28.0 - 31.6	13	22.4
32.0 - 36.6	19	32.8
37.0 – 41.6	20	34.5
≥42	1	1.7
<i>Peso en kg</i>		
<1.5	24	41.4
>1.5 - <2.5	11	18.9
>2.5 - <4	23	39.7
<i>Tipo de infección</i>		
Bacteriemia	38	65.6
Empiema	1	1.7
Meningitis	1	1.7
Neumonía	16	27.6
IVU	2	3.4

Tabla 2. Edad y días de estancia hospitalaria en la sepsis nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, HIES

Variable	Edad (días)	DEIH (días)
Media	24.4	19.5
Mediana	20	15
Mínimo	3	3
Máximo	89	69

Tabla 3. Gérmenes aislados en los recién nacidos con sepsis nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, HIES

	n=60	%
<i>Tipo de cultivo</i>		
Broncoaspirado	12	20.0
Coprocultivo	1	1.7
Cultivo de cánula	2	3.3
Cultivo de catéter	2	3.3
Cultivo líquido pleural	1	1.7
Hemocultivo central	31	51.7
Hemocultivo periférico	8	13.3
Líquido cefalorraquídeo	1	1.7
Urocultivo	2	3.3
<i>Germen aislado</i>		
Staphylococcus epidermidis	13	21.7
Klebsiella pneumoniae	11	18.3
Pseudomona aeruginosa	10	16.7
S. aureus	3	5.0
S. hominis	3	5.0
E. coli	3	5.0
S. haemolyticus	2	3.3
Stenotrophomona maltophilia	2	3.3
Enterococcus faecium	2	3.3
Acinetobacter baumannii	2	3.3
Citrobacter freundii	2	3.3
Candida papilosis	2	3.3
Enterobacter cloacae	1	1.7
Enterococcus faecalis	1	1.7
Serratia marcescens	1	1.7
Candida famata	1	1.7
Candida tropicalis	1	1.7
<i>Tipo de germen aislado</i>		
Bacterias Gram negativas	32	53.3
Bacterias Gram positivos	24	40.0
Hongos	4	6.7

Tabla 4. Antibiograma del agente patógeno: *Staphylococcus epidermidis*

No de casos 13			
Cefoxitina	(+)	(-)	
	12	1	
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Bencilpenicilina	13	0	0
Oxacilina	13	0	0
Gentamicina	11	2	0
Ciprofloxacino	9	3	1
Levofloxacino	10	3	0
Moxifloxacino	8	3	2
Eritromicina	12	1	0
Clindamicina	13	0	0
Linezolid	1	12	0
Vancomicina	1	11	1
Tetraciclina	1	12	0
Tigeciclina	0	13	0
Nitrofurantoina	0	13	0
Rifampicina	3	10	0
TMP/SMX	9	4	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 5. Tratamiento médico vs antibiograma en el *Staphylococcus epidermidis*

<i>Medicamento</i>	<i>Manejo actual</i>		<i>% Sensibilidad en antibiograma</i>		
	n=13	%	R	S	I
Vancomicina	5	38.5	8	84	8
Dicloxacilina	6	46.0	100	0	0
Linezolid	2	15.5	8	92	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 6. Antibiograma del agente patógeno: *Klebsiella pneumoniae*

No de casos 11			
BLEE	(+)	(-)	
	8	3	
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Piperacilina/tazobactam	2	8	1
Ampicilina	10	1	0
Cefepime	10	1	0
Cefazolina	9	2	0
Ceftriaxona	9	2	0
Meropenem	0	11	0
Amikacina	2	9	0
Gentamicina	8	3	0
Tobramicina	7	3	1
Ciprofloxacino	4	6	1
Tigeciclina	0	11	0
Nitrofurantoina	3	7	1
TMP/SMX	8	3	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 7. Tratamiento médico vs antibiograma en *Klebsiella pneumoniae*

<i>Medicamento</i>	<i>Manejo actual</i>		<i>% Sensibilidad en antibiograma</i>		
	n=11	%	R	S	I
Meropenem	3	27	0	100	0
Teicoplanina	1	9	NR	NR	NR
Cefotaxima	6	54	NR	NR	NR
Cefepime	2	18	90	10	1
Ampicilina	1	9	91	9	0
Amikacina	1	9	18	82	0

NR: No reportado

Tabla 8. Antibiograma del agente patógeno: *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Medicamento</i>	No de casos 10		
	R	S	I
Colistina	9	1	0
Ampicilina	10	0	0
Ampicilina/sulbactam	10	0	0
Cefazolina	10	0	0
Ceftriaxona	10	0	0
Meropenem	8	2	0
Amikacina	10	0	0
Gentamicina	5	3	2
Tobramicina	7	3	0
Ciprofloxacino	4	6	0
Tigeciclina	10	0	0
Nitrofurantoina	10	0	0
TMP/SMX	10	0	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 9. Tratamiento médico vs antibiograma en *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Medicamento</i>	<i>Manejo actual</i>		<i>% Sensibilidad en antibiograma</i>		
	n=11	%	R	S	I
Piperacilina/ Tazobactam	2	20	NR	NR	NR
Amikacina	1	10	100	0	0
Colistina	2	20	90	10	0
Aztreonam	1	10	NR	NR	NR
Cefotaxima	3	30	NR	NR	NR
Cefepime	4	40	NR	NR	NR

NR: No reportado

Tabla 10. Antibiograma del agente patógeno: *S. hominis*

	No de casos 3		
	(+)	(-)	
Cefoxitina	3	0	
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Bencilpenicilina	3	0	0
Oxacilina	3	0	0
Gentamicina	2	1	0
Ciprofloxacino	2	0	1
Levofloxacino	2	0	1
Moxifloxacino	2	1	0
Eritromicina	2	0	1
Clindamicina	2	0	1
Linezolid	0	3	0
Vancomicina	0	3	0
Tetraciclina	1	2	0
Tigeciclina	0	3	0
Nitrofurantoina	0	3	0
Rifampicina	0	3	0
TMP/SMX	2	1	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 11. Antibiograma del agente patógeno: *S. aureus*

	No de casos 3		
	(+)	(-)	
Cefoxitina	1	2	
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Bencilpenicilina	3	0	0
Oxacilina	1	2	0
Gentamicina	1	2	0
Ciprofloxacino	0	3	0
Levofloxacino	0	3	0
Moxifloxacino	0	3	0
Eritromicina	1	2	0
Clindamicina	1	2	0
Linezolid	0	3	0
Vancomicina	1	2	0
Tetraciclina	1	2	0
Tigeciclina	0	3	0
Nitrofurantoina	0	3	0
Rifampicina	0	3	0
TMP/SMX	1	2	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 12. Antibiograma del agente patógeno: *S haemolyticus*

No de casos 2.			
	(+)	(-)	
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Cefoxitina	2	0	
Bencilpenicilina	2	0	0
Oxacilina	2	0	0
Gentamicina	2	0	0
Ciprofloxacino	2	0	0
Levofloxacino	2	0	0
Moxifloxacino	0	0	1
Eritromicina	2	0	0
Clindamicina	2	0	0
Linezolid	0	2	0
Vancomicina	0	2	0
Tetraciclina	0	2	0
Tigeciclina	0	2	0
Nitrofurantoina	0	2	0
Rifampicina	0	2	0
TMP/SMX	2	0	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 13. Antibiograma del agente patógeno: *Enterococcus faecium*

No de casos 2			
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Bencilpenicilina	1	1	0
Oxacilina	2	0	0
Gentamicina	0	2	0
Ciprofloxacino	0	1	1
Levofloxacino	0	2	0
Moxifloxacino	0	2	0
Eritromicina	2	0	0
Clindamicina	2	0	0
Linezolid	0	2	0
Vancomicina	1	1	0
Tetraciclina	2	0	0
Tigeciclina	0	2	0
Nitrofurantoina	0	1	1
Rifampicina	0	2	0
TMP/SMX	2	0	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 14. Antibiograma del agente patógeno: *Enterococcus faecalis*

No de casos 1	
<i>Medicamento</i>	
Bencilpenicilina	S
Ampicilina	S
Estreptomicina	S
Gentamicina	S
Ciprofloxacino	S
Levofloxacino	S
Moxifloxacino	S
Eritromicina	R
Clindamicina	R
Linezolid	S
Vancomicina	S
Tetraciclina	R
Tigeciclina	S
Nitrofurantoina	S

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 15. Antibiograma del agente patógeno: *E. coli*

No de casos 3			
	(+)	(-)	
BLEE	2	1	
<i>Medicamento</i>	R	S	I
Ampicilina/ Sulbactam	2	0	1
Ampicilina	3	0	0
Cefepime	2	1	0
Cefazolina	2	1	0
Ceftriaxona	2	1	0
Meropenem	0	3	0
Amikacina	0	3	0
Gentamicina	1	2	0
Tobramicina	1	2	0
Ciprofloxacino	0	3	0
Tigeciclina	0	3	0
Nitrofurantoina	0	3	0
TMP/SMX	2	1	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 16. Antibiograma del agente patógeno: *Acinetobacter baumannii*

<i>Medicamento</i>	No de casos 2		
	R	S	I
Ampicilina	1	1	0
Ampicilina/sulbactam	0	2	0
Cefazolina	2	0	0
Ceftriaxona	1	1	0
Ciprofloxacino	0	2	0
Gentamicina	0	2	0
Tigeciclina	0	2	0
Tobramicina	0	2	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 17. Antibiograma del agente patógeno: *Citrobacter freundii*

<i>Medicamento</i>	No de casos 2		
	R	S	I
Piperacilina/tazobactam	0	2	0
Cefepime	2	0	0
Cefazolina	2	0	0
Ceftriaxona	2	0	0
Meropenem	0	2	0
Amikacina	1	1	0
Gentamicina	0	2	0
Tobramicina	1	1	0
Ciprofloxacino	0	2	0
Tigeciclina	0	2	0
Nitrofurantoina	0	2	0
TMP/SMX	0	2	0

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 18. Antibiograma del agente patógeno: *Enterobacter cloacae*

No de casos 1	
<i>Medicamento</i>	
Piperacilina/tazobactam	S
Aztreonam	I
Cefepime	S
Cefazolina	R
Ceftriaxona	S
Meropenem	S
Amikacina	I
Gentamicina	S
Tobramicina	R
Ciprofloxacino	S
Tigeciclina	S
Nitrofurantoina	I
TMP/SMX	S

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 19. Antibiograma del agente patógeno: *Serratia marcescens*

No de casos 1	
<i>Medicamento</i>	
Ampicilina	S
Azitromicina	S
Ciprofloxacino	S
Ceftriaxona	S
Cefazolina	R
Estreptomina	S
Gentamicina	S
Meropenem	S
Tigeciclina	S
Tobramicina	S

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 20. Antibiograma del agente patógeno: *Stenotrophomonas maltophilia*

		No de casos 2	
<i>Medicamento</i>			
TMP/SMX		S	S

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

Tabla 21. Antibiograma de los agentes fúngicos

	<i>Candida papilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida famata</i>
No total de Casos	2	1	1
<i>Medicamento</i>			
Fluconazol	S	S	S
Boriconazol	S	S	S
Caspofungina	S	S	S
Micafungina	S	S	S
Anfotericina B	S	S	S

R=Resistente; S=Sensible; I=Intermedio

ANEXOS

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente:		
Número de expediente:		
Sexo (H o M):		
Peso (en gramos):		
Fecha de Nacimiento (dd/mm/aa):		
Edad Gestacional al nacimiento:		
Días de estancia hospitalaria:		
Fecha de detección de infección:		
Edad al momento de infección:		
Fecha de toma de cultivo		
Agente aislado		
Sitio de cultivo		
Tratamiento actual		
Reporte de Antibiograma		
<i>Medicamento</i>	<i>Sensible</i>	<i>Resistente</i>

BIBLIOGRAFÍA

1. Tijerina Torres Cinthya. Sepsis neonatal intrahospitalaria. Incidencia y factores de riesgo. Nuevo León, México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011. 49 (6): 643-648.
2. García Heladia. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; 52 Supl 2:S30-7.
3. Arias Diana. Caracterización de los pacientes con infección tardía del torrente sanguíneo en la Unidad Neonatal del Hospital de San José entre junio de 2014 y mayo de 2015. Colombia: repert med cir. 2016; 25(4):252–257
4. Rodríguez Yordanka. Álvarez Ana. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infecciones relacionadas con la atención sanitaria. Rev Cubana Pediatr vol.88 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2016.
5. Gutiérrez Benjumea A. Sepsis Nosocomiales en el periodo neonatal. Hospital Universitario Virgen de Valme. Vox Pediátrica 2012; XIX (1):14-17.
6. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud, Guías clínicas del departamento de Neonatología, 2011.
7. Márquez Yiliany, Portal Yanett. Caracterización clínico-epidemiológica del recién nacido con infección asociada a los cuidados. Rev. Ciencias Médicas. Noviembre-diciembre, 2015; 19 (6):1028- 1044.
8. Bersani I, Speer CP. Nosocomial Sepsis in Neonatal Intensive Care: Inevitable or Preventable? Geburtsh Neonatol 2012; 216: 186–190.
9. Ramírez-Valdivia, Juan Manuel. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal nosocomial Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 47, núm. 5, 2009, pp. 489- 492.
10. Marín-Romero M, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez Zapata I, Rendón-Macías ME. Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada. Rev Mex Pediatr 2015; 82(3):93-97.
11. Erfani Y, Rasti A, Janani L. Prevalence of Gram negative bacteria in ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care units: a systematic review and metaanalysis protocol. BMJ Open 2016; 6:e012298.
12. García Heladia. Torres Javier. Factores de riesgo asociados a infección nosocomial (IN) en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de tercer nivel. Gac Med Mex. 2015; 151: 711-9.

13. Ministerio de Salud Pública. Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: MSP; 2015.
14. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque séptico del Recién Nacido en el segundo y Tercer Nivel de Atención, México: Secretaría de Salud; Noviembre 2012.
15. Lona Juan, Verdugo Ángel. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Arch. Argent. Pediatr. vol.113 no.4, Buenos Aires ago. 2015.
16. Tziella C, et al, Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention, Clin Chim Acta (2015).
17. Roberto Parulan Santos. A Practical Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Neonatal Infections, Pediatr Clin N Am 62 (2015) 491–508.
18. Gowda, Harsha MBBS. Late Onset Neonatal Sepsis - A 10 Year Review from North Queensland, Australia. Pediatric Infectious Disease Journal February 1, 2017.
19. Cinzia Auriti. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97: F368–F370.
20. Zea Alonso Turin Christie G. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. Rev Perú Med Exp Salud Publica vol.31 n.2 Lima Apr./Jun. 2014.
21. Maria Regina. Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome; Neo Reviews 2010; 11; e426-e435.
22. Sandoval Alejandra. Reposicionando la cloxacilina como antibioticoterapia empírica inicial de la sepsis tardía neonatal, Rev. chil. infectol. vol.32 no.2 Santiago Apr. 2015.
23. Ceriani José M. Evolución clínica en recién nacidos con presunción de sepsis nosocomial tratados con cefazolina o vancomicina. Estudio de no inferioridad, aleatorizado, controlado. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (4):308-314.
24. Chu Alison, Hageman Joseph. Antimicrobial Therapy and Late Onset Sepsis. NeoReviews, Feb 2012, 13 (2) e94-e102.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dr. Victor Manuel Yañez Lendizabal
Teléfono	6861033604
Universidad	UNAM
Facultad	Medicina
Número de Cuenta	516220093
2. Datos del Director de tesis	Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez
3. Datos de la Tesis	
Título	Agentes etiológicos de la sepsis nosocomial en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el hospital infantil del estado de sonora.
Número de Páginas	53 páginas