

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LOS AISLAMIENTOS BACTERIANOS
OBTENIDOS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON SEPSIS
NEONATAL EN EL HOSPITAL NACIONAL RAMIRO
PRIALÉ PRIALÉ DE HUANCAYO, DURANTE
LOS AÑOS 2009-2011”**

TESIS

Presentada por:

Bach. Marjorie Lisseth Calderón Lozano

Para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA-PERÚ

2013

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LOS AISLAMIENTOS BACTERIANOS
OBTENIDOS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON SEPSIS
NEONATAL EN EL HOSPITAL NACIONAL RAMIRO
PRIALÉ PRIALÉ DE HUANCAYO, DURANTE
LOS AÑOS 2009-2011”**

TESIS

Presentada por:

BACH. MARJORIE LISSETH CALDERÓN LOZANO

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Aprobado por _____, ante el siguiente Jurado:


Dr. Claudio Ramirez Atencio
Presidente



**Med. Eyner Córdova Tejada
Jurado**


Mgr. Leonidas Chavera Rondón
Jurado


Med. Mauro Robles Mejía
Asesor

DEDICATORIA

La presente investigación es dedicada a mis padres, hermanos, familiares, quienes me brindan día a día su apoyo, comprensión y sobre todo su amor.

A mis maestros, quienes han sido parte importante durante mi vida universitaria y el internado.

Y todas aquellas personas que de alguna u otra forma, han sido parte importante en mi vida, por los que aún están y también por los que se fueron.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme la oportunidad de ser cada día una mejor persona, por su compañía en los momentos difíciles y por su infinito amor.

A mis padres y familiares quienes me brindaron la ayuda necesaria para poder lograr mis objetivos y en especial a la familia Mendoza Cabanillas quienes siempre creyeron en mí y pusieron el primer granito en el inicio de mi formación universitaria.

Al Méd. Daniel Lozano Morales, un excelente profesional y persona, por su disponibilidad, paciencia, y gran aporte intelectual contribuyendo de manera significativa en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

A mis maestros quienes durante estos siete años de formación me brindaron sus conocimientos, e infundaron en mí con su ejemplo la pasión por la carrera, en especial a mi asesor el Méd. Mauro Robles Mejía y el Dr. Claudio Ramírez Atencio.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	01
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	03
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	06
1.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	07
1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	08
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. ANTECEDENTES	10
2.2. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	15
CAPITULO III: METODOLOGÍA Y MATERIALES	
5.1. METODO EMPLEADO	46
5.2. POBLACIÓN SELECCIONADA	46
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	47
5.4. INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN	50
5.5. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO	51
5.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	52
CAPITULO IV: RESULTADOS	53
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	64
CONCLUSIONES	74
RECOMENDACIONES	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXOS	88

RESUMEN

Objetivo: Determinar el perfil microbiológico y la susceptibilidad antibiótica de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal; en base a reportes de hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal durante los años 2009-2011.

Resultados: La incidencia de sepsis neonatal fue de 47,66 x 1000 NV. Los gérmenes gram positivos fueron los agentes etiológicos más frecuentes, *SCN* se halló en el 70,63%; seguido de *S. aureus* en el 11,11% y *B. cepacia* en un 4,76% de casos. En los episodios de sepsis neonatal por gram positivos en el 100% de los casos el antibiograma reportó ser sensible a Vancomicina, Tigeciclina, Linezolid. Así mismo se encontró en su gran mayoría resistencia a Ampicilina, Oxacilina y Eritromicina. En el 100% de los casos el antibiograma reportó ser sensible a Ciprofloxacino para los gram negativos.

Conclusiones: El tratamiento antibiótico empírico para los casos de sepsis neonatal debe basarse en las estadísticas microbiológicas de cada hospital.

Palabras clave: sepsis neonatal, SCN, sensibilidad antibiótica.

ABSTRACT

Objective: Determine the microbiological profile and antibiotic sensitivity of the bacterial isolates obtained from blood cultures of patients with neonatal sepsis in the National Hospital Ramiro Prialé Prialé of Huancayo, in the years 2009-2011.

Methodology: Was performed a study descriptive, retrospective and transversal; based on reports of blood cultures from patients with neonatal sepsis during the years 2009-2011.

Results: The incidence of neonatal sepsis was 47.66 per 1,000 live births. The gram-positives bacteria were the most common etiologic agents, SCN were found in 70.63%, followed for *S. aureus* 11.11% and *B. cepacia* in 4.76% of cases. In neonatal sepsis episodes for gram-positive, in the antibiogram were reported sensitivity to Vancomycin, Tigecycline and Linezolid in the 100% of cases. Also in the most, were found resistance to ampicillin, amoxicillin and erythromycin. Were reported the sensitivity to ciprofloxacin for gram negative in the 100% of cases.

Conclusions: Empiric antibiotic therapy for neonatal sepsis should be based on the statistics microbiological of each hospital.

Keywords: neonatal sepsis, SCN, antibiotic.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en todo el mundo fallecen alrededor de cinco mil neonatos por año; 98% ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30 a 40% de las muertes¹.

El aislamiento del agente etiológico en pacientes con sepsis neonatal, es importante, pues permite establecer un tratamiento antibiótico dirigido; siendo el hemocultivo uno de los principales métodos para detectar estos microorganismos en casos de sepsis.

De los principales microorganismos aislados en sepsis neonatal se encuentran entre los gram negativos: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp*, y *Salmonella*; y entre los gram positivos:

¹ Saltigeral P, Valenzuela A. 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; 80: 99-105.

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Streptococcus pyogenes*².

En las últimas décadas se han reportado cambios en el comportamiento epidemiológico de los principales gérmenes aislados y su perfil de susceptibilidad, por lo que estudios periódicos repercutirán en una mejor calidad en la atención neonatal, un uso racional de los principales antibióticos, y una disminución en las tasas de morbimortalidad³.

² López J, Fernández B. Sepsis en el recién nacido. An Pediatr Contin 2005; 3(1):18-27.

³ Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2009; 90: 57-68.

CAPÍTULO I

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

A pesar de los avances en la atención perinatal, las infecciones bacterianas siguen siendo una de las principales causas de enfermedad y muerte en la etapa neonatal. Actualmente ésta constituye la principal causa de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de todo el mundo⁴.

La sepsis neonatal afecta particularmente al recién nacido de muy bajo peso y al prematuro. La Organización mundial de la salud estima que alrededor del mundo 1,6 millones de recién nacidos mueren por infecciones neonatales³.

⁴ Mendoza L, Arias M. Susceptibilidad antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Experiencia de 43 meses. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2010; 93:13-24.

Los datos epidemiológicos sobre la alta incidencia de sepsis neonatal en países en vías de desarrollo hacen necesaria la detección rápida, precisa y la identificación de patógenos en el torrente sanguíneo para el óptimo manejo de los pacientes, sin embargo la pérdida de oportunidades para documentar la verdadera causa de la infección en el paciente puede afectarlo adversamente si el resultado del agente causal no es identificado y no es tratado con antibióticos⁵.

El hemocultivo representa una herramienta fundamental en el aislamiento bacteriológico de sepsis neonatal. Un análisis de un hemocultivo positivo permite la focalización de la terapia contra el microorganismo específico en cuestión, y proporciona valor pronóstico. Al igual que cualquier prueba, sin embargo, un resultado falso positivo puede limitar la utilidad de esta importante herramienta. Ante un resultado positivo de un hemocultivo, los médicos deben determinar si el organismo representa una infección clínicamente significativa

⁵ Murray P, Masur H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med 2012; 40 (12): 1-6.

asociado con un gran riesgo de morbilidad o un resultado falso positivo sin mayor trascendencia clínica⁶.

En los países en vías de desarrollo, los agentes etiológicos de sepsis neonatal más frecuentemente implicados son los microorganismos gram negativos, principalmente representados por Klebsiella, E. coli, Pseudomonas entre otros, seguido en frecuencia por los microorganismos gram positivos⁷. Sin embargo, en los últimos años se ha documentado un cambio en el perfil microbiológico de las infecciones neonatales, donde los gérmenes aislados en neonatos en más del 50% de los casos, han sido gram positivo⁸.

La resistencia antimicrobiana que ha surgido en las últimas décadas, y los limitados estudios en nuestro medio sobre sepsis neonatal hacen de éste uno de los principales problemas de vigilancia epidemiológica debido su gran repercusión en la morbilidad y mayor aporte económico del sistema de salud³.

⁶ Keri K, Hall J. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19(4): 788–802.

⁷ Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P, Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 220–224.

⁸ Shimabuku R, Velásquez P, Yabar J. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *Anales de la Facultad de Medicina* 2004; 65(1):19-24.

1.1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011?

¿Cuál es la frecuencia de sepsis neonatal con hemocultivo positivo en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011?

¿Cuál es el perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011?

¿Cuál es el patrón de sensibilidad y resistencia antibiótica de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011?

1.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.2.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil microbiológico y el patrón de susceptibilidad antibiótica de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la incidencia de sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011.

Determinar la frecuencia de sepsis neonatal con hemocultivo positivo en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011.

Determinar el perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis

neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011.

Determinar el patrón de sensibilidad y resistencia antibiótica de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011.

1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

El presente trabajo de investigación es un **estudio original**, ya que en nuestro medio local no existen antecedentes de estudios similares publicados.

Tiene **relevancia médica** debido a la alta incidencia de sepsis neonatal y su gran repercusión en la morbimortalidad neonatal.

Tiene **relevancia cognitiva**, porque la información publicada sobre la sepsis neonatal en nuestro medio es limitada y existe la

necesidad de conocer el comportamiento epidemiológico de los principales gérmenes aislados y su perfil de susceptibilidad.

Tiene **relevancia académica** debido a que conducirá a resultados que puedan ser compartidos con profesionales interesados en la temática, particularmente profesionales del campo de salud.

Es un **estudio factible** de ser realizado, ya que existe acceso a las unidades de estudio, se cuenta con el tiempo necesario, los recursos y el presupuesto.

CAPÍTULO II

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Hassan A. y cols (Yemen 2012), publicaron: “Tipos de bacterias asociadas a sepsis neonatal y su perfil microbiológico” en donde se investigaron los organismos causantes de la sepsis en la unidad neonatal, y se determinó su resistencia a los antibióticos. De un total de 158 recién nacidos con edades comprendidas entre 0 y 28 días que presentaban uno o más signos de sepsis, en el 57% de los casos se encontraron cultivos positivos. La sepsis de aparición temprana mostró mayores resultados de cultivos positivos (61,7%) que en la sepsis de aparición tardía (32%). Importantes resultados de cultivos positivos se encontraron en el grupo con peso al nacer 0,9-2 Kg (78,6%). Las bacterias gram negativas constituyeron el 97,8% del total de aislamientos, de los cuales *Klebsiella pneumoniae* fue el patógeno predominante (36,7%), seguido por especies de *Pseudomonas spp.*

(30,0%). Los síntomas más comunes entre los casos fueron dificultad respiratoria (72,2%), ictericia (62,2%), cianosis (51,1%) y letargo (47,8%), la tasa de mortalidad fue del 27,8%. Todos los aislamientos bacterianos gram negativos fueron resistentes a Imipenem y algunos aislamientos fueron sensibles a la cuarta generación de cefalosporinas, pero la mayoría de los aislados eran altamente resistentes a la mayoría de los antibióticos ensayados⁹.

Puthattayil B. y cols. (La India 2011), publicaron: “Perfil bacteriológico y patrón de sensibilidad antibiótica”. Durante el año 2004 al 2006 se identificaron los agentes patógenos bacterianos asociados a la sepsis neonatal y su patrón de sensibilidad a los antibióticos, realizándose un estudio prospectivo observacional de cohortes. De los 120 casos de prueba clínicamente sospechosos y positivos de detección de sepsis neonatal, el 41,6% (50 de 120) fueron casos probados de sepsis neonatal. *Klebsiella pneumoniae* fue aislado de un 66% de los casos con cultivo positivo seguidos por *Staphylococcus coagulasa negativos* en el 12% de los casos. *Klebsiella pneumoniae* fue

⁹ Hassan S, Amal S, Baki A, Samarih M. Types of Bacteria associated with Neonatal Sepsis in Al-Thawra University Hospital, Sana’a, Yemen, and their Antimicrobial Profile. SQU Med J 2012; 12(I): 48-54.

resistente a la mayoría de los antibióticos probados, excepto Amikacina y Meropenem¹⁰.

Mendoza L. y cols. (Colombia 2010), publicaron: “Susceptibilidad antimicrobiana en una unidad de cuidados intensivos neonatales”. Se evaluó la etiología de las infecciones extrahospitalarias (IEH) e intrahospitalarias (IIH) y la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en pacientes de una UCIN durante el 2006-2009. La incidencia de IEH fue de 2,1% y la de IIH fue de 1,5%. Entre las IEH y las IIH predominaron bacterias gram negativas como: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los agentes gram positivos: *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes* fueron los principales responsables de las IEH, mientras que los *Staphylococcus coagulasa negativos* fueron los microorganismos principalmente aislados en las IIH⁴.

Saltigeral P. y cols. (México 2007), publicaron: Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: una revisión de diez años en el

¹⁰ Puthattayil B, Bhat V. Neonatal Sepsis in a Tertiary Care Hospital in South India: Bacteriological Profile and Antibiotic Sensitivity Pattern, Indian J Pediatr 2011; 78(4):413–417

“Hospital Infantil Privado”, se realizó un estudio descriptivo y transversal a través de la revisión de hemocultivos reportados entre 1995 y 2004, encontrándose 1,367 hemocultivos; de los cuales 220 (16%) fueron positivos: 12.7% correspondieron a sepsis temprana y 87.3% a sepsis tardía. Los agentes predominantes fueron *Staphylococcus coagulasa negativos* (48.2%) principalmente, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida spp.* (10.5%). En cuanto a la resistencia *Staphylococcus aureus* fue resistente 31% a Oxacilina; *Klebsiella pneumoniae* 47% a Amikacina, 18% a Cefotaxima, 6% a Ceftazidima y 5% a Gentamicina; *Enterobacter cloacae*, 33% a Cefotaxima, 42% a Gentamicina, 75% a Ceftriaxona, 90% a Ceftazidima y 90% a Amikacina¹.

Bizarro M. y cols. (Estados Unidos 2005), publicaron: “Setenta y cinco años de sepsis neonatal en Yale: 1928–2003”, se realizó la revisión de hemocultivos entre el 1 de enero de 1989 y el 31 de diciembre del 2003 y se comparó con los registros 1928 a 1988 del Hospital Yale, identificándose 862 organismos en 755 episodios de sepsis de 647 niños, el porcentaje de casos de sepsis temprana disminuyó y los de sepsis tardía aumentó en comparación a los 10 años previos, el porcentaje global de sepsis por *Streptococcus del grupo B* y

Escherichia coli disminuyó. Además, se encontró un marcado aumento de especies comensales, en particular en los prematuros con catéter venoso central, nutrición parenteral y ventilación mecánica prolongada, la tasa de mortalidad disminuyó de manera constante, de un 87% en 1928 al 3% en 2003. Llegaron a la conclusión que la demografía, los patógenos y los resultados de los hemocultivos continúan cambiando y que el aumento de la aparición de la sepsis tardía en recién nacidos prematuros indica que las estrategias para prevenir la infección se necesitan con urgencia para esta población¹¹.

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES:

Shimabuku R. y cols, (Lima 2004) publicaron: “Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales”. Durante el año 1999 al año 2002 se determinaron los gérmenes más frecuentes causantes de infecciones en recién nacidos hospitalizados y su susceptibilidad antimicrobiana. En un estudio de 94 pacientes con sepsis confirmada; se obtuvieron 161 muestras (sangre, orina, catéteres EV, entre otras). Los gérmenes más frecuentes fueron: *Staphylococcus*

¹¹ Bizzarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallagher P. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116;595.

epidermidis (38,3%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Klebsiella spp.* (10%), *Alcaligenes fecalis* (4,6%), *Acinetobacter spp.* (4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (4%). *Staphylococcus epidermidis* mostró sensibilidad de 100% a Ciprofloxacino e Imipenem, 44% a Ceftriaxona, 20% a Ceftazidima y 14% a Ampicilina; la resistencia a Amikacina fue del 100%. S *Staphylococcus aureus* mostró sensibilidad de 100% a Vancomicina, 57% a Cefotaxima y 33% a Oxacilina⁸.

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Conceptos

Hasta el momento, las definiciones de sepsis estaban hechas para adultos, y fueron definidas en 1992. En consensos posteriores sobre este tema se definieron algunos criterios diagnósticos específicos para la edad pediátrica (2001). En 2002 se realizó en San Antonio, Texas, una conferencia en la que participaron 20 expertos procedentes de cinco países, en donde se aprobó un documento que posteriormente fue sometido para comentarios antes de ser publicado por la Pediatric Section of the Society of Critical Care Medicine,

American College of Critical Care Medicine (ACCCM) y Section on Critical Care de la American Academy of Pediatrics, definiendo los siguientes términos¹².

CUADRO I. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección, sepsis, sepsis severa y shock séptico.

<p>SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)</p> <p>Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:</p> <ul style="list-style-type: none">-Temperatura central⁽¹⁾ > 38,5°C o < 36°C.-Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños < 1 año bradicardia: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, alfa bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.-Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.-Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros. <p>Infección</p> <p>Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o</p>

¹² Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2-8.

test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequeial o púrpura fulminante).

Sepsis: SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

Sepsis severa: Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos.

Shock séptico: Sepsis y disfunción cardiovascular.

(1) La temperatura central debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central. En negrita las diferencias con las definiciones de adultos.

2.2.2. Epidemiología

La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo. La epidemiología es pobre en las naciones del tercer mundo por lo que se cita con frecuencia datos de países industrializados. La incidencia de sepsis neonatal reportada varía entre 7,1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia y de 6,5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África, en Sudamérica

y El Caribe se han reportado tasas de 3.5 a 8.9 por 1000 nacidos vivos. En contraste a las tasas de Estados Unidos y Australia que oscilan en un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos⁷.

2.2.3. Clasificación

La sepsis neonatal puede ser clasificada de acuerdo al tiempo de inicio de la enfermedad: como de inicio temprano y de inicio tardío. La distinción clínica tiene relevancia clínica, la sepsis de inicio temprano es debida a bacterias adquiridas antes y durante el parto. La sepsis de inicio tardío es generalmente causada por bacterias de origen comunitario o nosocomial. En la literatura sin embargo no existe un límite bien definido, considerando las de inicio temprano las causadas durante las primeras 72 horas^{2,7}.

2.2.3.1. Sepsis de transmisión vertical

Se producen como consecuencia de la colonización del feto, antes (vía ascendente) o durante el parto, por gérmenes procedentes del tracto genital materno; por tanto, la presencia

de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante es el principal factor de riesgo relacionado con estas infecciones³.

La sintomatología de la sepsis de transmisión vertical suele iniciarse en los primeros 3 días de vida y, por ello, en la bibliografía se conocen como sepsis de inicio precoz. Sin embargo, este criterio diagnóstico no está exento de errores, pues en algunas sepsis de transmisión vertical los síntomas aparecen después de los primeros tres días de vida y siguiendo este criterio cronológico no serían consideradas como tales. Por otra parte, algunas sepsis de transmisión nosocomial inician la clínica en la primera semana de vida y por este mismo motivo se clasificarían falsamente como de transmisión vertical. La etiología de las sepsis verticales es fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos. Las bacterias más frecuentemente implicadas son *Streptococcus agalactiae* o EGB y *Escherichia coli*. En relación con el peso al nacimiento, el EGB es más frecuente en niños de más de 1.500 g y *E. coli* en niños de menos de 1.500 g. Otros gérmenes implicados en las sepsis

verticales, aunque más infrecuentes, son *Enterococcus faecalis*, otros *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes*, dentro de los grampositivos, y *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae* y *Enterobacter* dentro de los gramnegativos³.

2.2.3.2. Sepsis de transmisión nosocomial

Son causadas por gérmenes presentes en los servicios de neonatología (especialmente en las UCI neonatales) y, por tanto, los factores de riesgo que favorecen su aparición son: A) La sobreutilización de antibióticos y la insuficiencia de personal sanitario que haga difícil seguir los protocolos de limpieza. B) El lavado y la desinfección insuficientes de las manos son las principales causas de contaminación, material de diagnóstico y tratamiento insuficientemente desinfectado. C) Las punciones venosas y arteriales, y sobre todo la utilización de catéteres invasivos para perfundir alimentación por vía intravenosa, son factores de primer orden que favorecen la llegada de bacterias a la sangre. D) Una vez que se produce la invasión del torrente

circulatorio, las bacterias se dividen de forma logarítmica y la aparición de infección dependerá de sus características (más facilidad con *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Candida spp.*) y de las defensas del RN, que en el caso de ser prematuro estarán deprimidas (menos inmunoglobulina G, complemento y citocinas, menor capacidad de movilización de los neutrófilos y macrófagos, etc.)³.

2.2.4. Etiología

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. 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*)^{3,7,13}. Sin embargo estudios

¹³ Polin R, Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics 2012; 129:1006.

latinoamericanos reportan que los gérmenes gram positivos son los más frecuentes actualmente^{1,8,14} ..

En una revisión de 11,471 hemocultivos positivos, 60% de los crecimientos bacterianos se debió a gérmenes gram negativos, de los cuales, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en mayor proporción (16-28%)³.

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; 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*. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el *Streptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB)* o el *Streptococcus Agalactiae* y los gram negativos

¹⁴ Mutlu M, Aslan Y, Saygin B, Yilmaz G, Bayramo G, Köksal I. Neonatal Sepsis Caused by Gram-negative Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit: A Six Years Analysis. HK J Paediatr 2011;16: 253-257.

entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación¹⁵.

Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp*, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN. 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. Los *Staphylococcus coagulasa-negativos*, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca del 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, prematurez, estancia hospitalaria prolongada³.

¹⁵ Zaidi A, Huskins C, Thaver D, Bhutta Z, Abbas Z, Goldmann D. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet 2005; 365: 1175–88.

La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos vía cesárea con membranas integra. Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20%³.

La sepsis neonatal de aparición tardía (luego de 72 horas de nacido), 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 *P. 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 centrales³.

Las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) juegan un rol importante en la sepsis neonatal, debido a que presentan una mortalidad cercana a 60%. La colonización previa por hongos, principalmente *Candida spp*, es el factor número uno para desarrollar IFI y el intestino es el sitio anatómico donde se localiza más frecuentemente. La adquisición puede deberse a transmisión vertical o nosocomial. Los factores de riesgo relacionados con IFI incluyen prematurez, inmadurez inmune y factores exógenos como son procedimientos invasivos, cirugías abdominales, uso de anti H2 y antibióticos de amplio espectro, entre otros^{3,4}.

2.2.4.1. Staphylococcus coagulasa negativo

El *Staphylococcus coagulasa negativo* (ECN) es un germen gram positivo, común comensal de la piel. Es aislado en hemocultivos con mucha frecuencia, usualmente como reflejo de contaminación. No obstante, en muy prematuros,

particularmente ante la presencia de catéteres vasculares centrales, el ECN puede convertirse en patógeno importante de adquisición nosocomial¹⁶.

Es considerado patógeno emergente en las UCIN debido a causas multifactoriales y entre ellas se encuentran: el incremento de los procedimientos invasivos, la nutrición parenteral y el abuso de la terapia antimicrobiana. Como bacteria comensal de la piel y otros sitios anatómicos, ECN es el contaminante más común de la sangre y del líquido cefalorraquídeo, complicando la diferenciación entre las posibles contaminaciones y las verdaderas infecciones^{17,18, 19}. Sin embargo, su presentación de forma silente y larvada, así como la ausencia de localizaciones focales que alerten al médico de su presencia, pero sobre todo, su manejo difícil por

¹⁶ Henia F, Norte G, Moreno M. Velocidad de crecimiento del estafilococo coagulasa negativa en hemocultivos y su relación a patogenidad neonatal de importancia clínica 2005; 21(1): 7-13.

¹⁷ Canadian Paediatric Society (CPS). Coagulase negative staphylococci as pathogens: relieve it or not. Canadian J Paediatr. 1994;1:61-3.

¹⁸ Härtel C, Osthuus I, Rupp J, Haase B, Röder K, Göpel W, et al. Characterisation of the host inflammatory response to *S. epidermidis* in neonatal whole blood. Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93; 140-145.

¹⁹ Isaacs D. A ten year, multicenter study of coagulase negative staphylococcal infection australasian neonatal units. Arch Dis Child Foetal Neonatal Ed. 2003; 88:89-93.

mostrar un amplio patrón de resistencia antimicrobiana, complica extremadamente a los pacientes infectados con este microorganismo^{20, 21, 22}.

La invasividad de ECN es compleja y multifactorial, dependiendo de la respuesta inmunológica del hospedero sobre los factores de virulencia bacterianos. La mayor parte de las cepas son multidrogosresistentes (MDR) y su habilidad para producir biopelícula se considera un factor de virulencia²³. Klingenberg y colaboradores (2005), demuestran que la producción de biopelícula se relaciona significativamente con la resistencia múltiple a los antimicrobianos y con una disminución sustancial de la respuesta inflamatoria del hospedero. Los ácidos lipoteicoicos son también factores de virulencia de ECN,

²⁰De Silva G, Kantzanou M, Justice A, Massey R, Wilkinson A, Day N, et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(2): 382-8.

²¹Montero R, Álvarez T, Barbadillo F, Carpintero I, Sastre E, Alonso B. Análisis de estafilococo coagulasa negativo en una unidad neonatal. *Acta Pediatr Esp.* 1998; 56:182-6.

²²Tacconelli E, D'Agata EMC, Karchmer AW. Epidemiological comparison of true methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteraemia at hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:644-9.

²³Klingenberg C, Sundsfjord A, Rønnestad A, Mikalsen J, Gaustad P, Flægstad T. Phenotypic and genotypic aminoglycoside resistance in blood culture isolates of coagulase-negative staphylococci from a single neonatal intensive care unit, 1989-2000; *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(5):889-96.

estos actúan como reguladores de las enzimas autolíticas asociadas con la pared celular de las bacterias grampositivas. Se liberan después de la bacteriolisis y juegan un papel significativo en la infección y las secuelas de postinfección, por unión no específica a fosfolípidos de la membrana, específicamente al CD14 y receptores similares en el hospedero, para activar la cascada del complemento e inducir la liberación de neutrófilos, macrófagos, factores de crecimiento hematopoyéticos y citocinas, que pueden actuar sinérgicamente, amplificando el daño celular en el paciente. La presencia de una toxina delta, similar a la producida por otros microorganismos, se describe como otro de los posibles factores de virulencia^{24,25}.

2.2.4.2. Staphylococcus aureus

Esta especie se considera importante causa de sepsis tardía en el RN de bajo peso. La colonización de la piel por

²⁴ Isaacs D. A ten year, multicenter study of coagulase negative staphylococcal infection australasian neonatal units. Arch Dis Child Foetal Neonatal Ed. 2003; 88:89-93.

²⁵ Devlin L, Lassiter H. Inmunoenhancement to prevent nosocomial coagulase negative staphylococcal sepsis in very low-birth-weight infants. Clin Perinatol. 2004; 31:69-75.

este microorganismo ocurre entre las 24 ó 48 horas después del nacimiento, por el contacto con la piel de los adultos y el ambiente²⁶.

En los neonatos, la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se asocia históricamente con el shock séptico, es habitualmente fatal y la mortalidad sobrepasa el 20%²⁶. Este agente elabora una amplia variedad de toxinas extracelulares y enzimas responsables de la virulencia, entre ellas se encuentran las siguientes: alfa, beta y delta hemolisinas, coagulasa, leucocidinas, hialuronidasa, estafiloquinasa, bacteriocinas, toxinas epidermolíticas, toxina tipo 1 causante del shock tóxico (TSST-1) y las enterotoxinas. La TSST-1 induce los principales cambios fisiológicos y actúa como un superantígeno²⁷. La resistencia alcanzada por estas cepas frente a la meticilina y otros antimicrobianos se suma a la larga lista de mecanismos de patogenicidad²⁸. Desde 1960, S.

²⁶ Bratcher D. Methicillin-resistant *S. aureus* in nurseries. *NeoReviews*. 2005;6: 424-30.

²⁷ Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(12):1143-51.

²⁸ Echevarría J, Iglesias D. Estafilococo meticilino resistente: Un problema actual en la emergencia de resistencia entre los grampositivos. *Rev Med Hered*. 2003; 14(4).

aureus resistente a la meticilina (SARM) se convierte en el principal patógeno asociado con las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos, representando en estos momentos, alrededor del 55% de esos aislamientos. Se observa también su incremento como agente etiológico de sepsis en el RN con edad gestacional y pesos extremos²⁶. Además, su facilidad para crear reservorios entre los pacientes hospitalizados y sus acompañantes, permiten su propagación a la comunidad, emergiendo como cepas genéticamente diferentes a las que se asocia a altos índices de morbimortalidad en las infecciones neonatales²⁷.

2.2.4.3. Enterococcus

En el mundo se reportan como mínimo 21 especies dentro del género bacteriano *Enterococcus*, de las cuales *E. faecium* y *E. faecalis* son las que con mayor frecuencia provocan enfermedades en el ser humano. Aunque estos microorganismos ocasionan infecciones adquiridas connatalmente y en la comunidad, lo que más se ha destacado

en los últimos años, es la gran cantidad de reportes en todo el mundo que señala a estos microorganismos como causa significativa de un número creciente de infecciones nosocomiales²⁹.

En el recién nacido (RN) se ha demostrado que la condición de prematuridad es un factor de riesgo para colonización por enterococos en general y adquirir cepas multiresistentes en particular, lo cual puede ser la fuente para infecciones sistémicas, sobre todo cuando están presentes otros factores conocidos como uso previo de agentes antimicrobianos (Vancomicina, Aminoglucósidos, Cefalosporinas de tercera generación, Ciprofloxacina, Aztreonam), estancia hospitalaria prolongada, alimentación enteral y parenteral, cirugía intraabdominal, y otros. También significativo es la cualidad del enterococo de poseer una resistencia intrínseca a la mayoría de los antibióticos de uso común, lo cual hace sumamente difícil en algunas ocasiones, el

²⁹ Díaz M, Fernández M, Arango M, Martínez A. Infecciones por Enterococos en neonatos egresados de la Maternidad en Cuba. Rev Panam Infectol 2008; 10(3):14-20.

manejo de las infecciones que provoca, sobre todo en el medio intrahospitalario²⁹.

2.2.4.4. Listeria monocytogenes

La *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo, β -hemolítico, catalasa (+), no esporulado y móvil. Es un microorganismo aerobio, anaerobio facultativo y es capaz de sobrevivir en el interior de las células, incluso en células fagocíticas del sistema monocitomacrófago. La *Listeria monocytogenes* es un enteropatógeno que mide 0.5 x 1.5 μm y ha desarrollado diferentes mecanismos para sobrevivir bajo condiciones extremas de pH, salinidad y temperatura³⁰.

Se considera que usualmente la transmisión es trasplacentaria, después de una leve enfermedad materna e infección primaria de la placenta. A esta sigue una sepsis fetal, con el consiguiente compromiso de todos los órganos fetales,

³⁰ Gandhi M, Chikindas M. *Listeria*: A foodborne pathogen that knows how to survive. *Int J Food Microbiol* 2007; 113: 1-15.

que lleva a una contaminación del líquido amniótico con orina infectada, que subsecuentemente es aspirada, lo que puede acentuar los cambios que se encuentran en los pulmones. Se ha sugerido que el feto pueda convertirse en un reservorio de la infección, que la reintroducción de la infección a la madre puede promover el aborto, la muerte prematura o dar lugar a productos natimueertos. La mortalidad del neonato no tratado por listeriosis es del 100 %. Si la enfermedad es detectada y tratada tempranamente, la mortalidad cae al 40-50% en recién nacidos a término, pero permanece alta (70%), en los prematuros³¹.

2.2.4.5. Enterobacteriaceae

Dentro de esta familia, los principales microorganismos involucrados en la sepsis del RN son: *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* (Skiada et al., 2008). Antes de la década de los 80, las infecciones nosocomiales de las UCIN en muchos países eran causadas por bacterias gramnegativas. El cambio

³¹ Ferrufino J, Del Castillo M, Aranibar M, Taxa L. Listeriosis perinatal. Rev Med Hered 1997; 8:116-121.

del panorama epidemiológico ocurrido a partir de esa década las relegó a un segundo plano, aunque continúan identificándose junto con *Pseudomonas spp.* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (BNF), como la principal causa de muerte^{32,33,34}.

E. coli es en estos momentos, uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones adquiridas en la comunidad y en el ambiente hospitalario³⁵. Al igual que *Klebsiella spp.* posee importantes factores de virulencia, como la cápsula. En los últimos años, estos microorganismos se convierten en un problema creciente debido a la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas capaces de inactivar a las cefalosporinas de amplio espectro^{36,37}.

³² Rodríguez AU, Sánchez L. Infección nosocomial. Impacto y perspectivas Rev Cubana Hig Epidemiol. 2004; 42(2).

³³ Skiada A, Pavleas J, Thomopoulos G, Stefanou I, Mega A, Archodoulis N, et al. Trends of resistance of gram-negative bacteria in the ICU during a 3-year period. Crit Care. 2008; 12(2): 215-225

³⁴ Osrin D, Vergnano S, Costello, A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. Curr Opin Infect Dis. 2004; 17(3):217-24.

³⁵ Oteo J, Lázaro E, de Abajo F, Baquero F, Campos J, Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *E. coli*, Spain. Emerg Infect Dis. 2005; 11(4):546-553.

³⁶ Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev. 1998; 11(4):589-603.

2.2.4.6. Bacilos gramnegativos no fermentadores

Dentro de los Bacilos no fermentadores más frecuentes se destacan: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* y *B. cepacia*, agentes que causan infecciones oportunistas en los enfermos críticos o inmunocomprometidos. Estos bacilos muestran una gran resistencia intrínseca frente a diversos agentes antimicrobianos, comportamiento que ha ido incrementándose de manera significativa en los últimos años, debido al desarrollo de múltiples mecanismos de resistencia que coexisten en el mismo organismo^{38,39}.

Pseudomonas aeruginosa, uno de los agentes etiológicos más frecuentes de las neumonías nosocomiales en Estados Unidos, provoca una morbilidad elevada en los pacientes hospitalizados. *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas*

³⁷ Raymond J, Nordmann P, Doit C, Vu Thieng H, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: A 5-year multicenter study. *Pediatrics*. 2007; 119; 798-803.

³⁸ Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(6):304-12.

³⁹ Álvarez F, Maull E, Terradas R, Segura C, Planells I, Coll P, et al. Moisturizing body milk as a reservoir of *B. cepacia*: outbreak of nosocomial infection in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care*. 2008; 12(1).

spp. se informan con indicadores variables respecto a su participación en la sepsis neonatal. En la India, *Acinetobacter spp.* muestra un incremento constante durante los últimos años⁴⁰.

2.2.5. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal son inespecíficos y muy variados, incluyen apnea, rechazo a la vía oral, distensión abdominal, prueba de guayaco positiva, incremento de soporte respiratorio, letargia e hipotonía, etcétera. En la sepsis neonatal temprana las manifestaciones clínicas son de aparición abrupta con falla multisistémica, distres respiratorio severo, cianosis y apnea, mientras que la sepsis neonatal nosocomial es subaguda, insidiosa (sobre todo en infecciones por *S. epidermidis* e infecciones fúngicas invasivas) y presenta características como deterioro en el estado hemodinámico, ventilatorio y metabólico, desaceleraciones en la frecuencia cardíaca, necesidad de aumentar parámetros ventilatorios

⁴⁰ Agnihotri N, Kaistha N, Gupta V. Antimicrobial susceptibility of isolates from neonatal septicemia. Jpn J Infec Dis. 2004; 57:273-5.

si el paciente se encuentra con asistencia respiratoria mecánica o reiniciar la ventilación mecánica en caso de haberse suspendido; en las infecciones fúngicas invasivas suele haber alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono³.

2.2.6. Diagnóstico

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se necesita la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los resultados de los hemocultivos y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para iniciar el tratamiento antibiótico. Esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos, con resultados muy dispares. 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^{2,3}.

2.2.6.1. Hemocultivo

La “prueba de oro” para el diagnóstico del agente etiológico en 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. 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%³.

Se requieren dos condiciones para el desarrollo y crecimiento de las bacterias. La primera, está relacionada con la calidad propia del inóculo, es decir, que las bacterias sean viables para que se desarrollen in vitro; también se requiere que la muestra contenga la cantidad mínima necesaria de bacterias o unidades formadoras de

colonias (UFC) para que se pueda observar el crecimiento en los tiempos estimados para cada bacteria. La segunda condición, se refiere a los requerimientos diferenciales del medio de cultivo (nutrientes esenciales y pH óptimo) así como de las características de la incubación: temperatura, presión de CO₂, las cuales están desarrolladas y dirigidas específicamente para el crecimiento diferencial de cada bacteria. Del total de las muestras analizadas se ha estimado que aproximadamente el 40% desarrollan crecimiento de las bacterias de interés y otro porcentaje (25%) dan resultados falsos negativos; es decir, que aunque estén presentes las bacterias no se observa su crecimiento⁴¹.

Un solo hemocultivo en un volumen suficiente es necesario para todos los recién nacidos con sospecha de sepsis. Los datos sugieren que 1,0 ml de sangre debería ser el volumen mínimo para cultivo cuando un solo frasco pediátrico de hemocultivo se utiliza. La división de la muestra en el medio y la inoculación de frascos de aerobios y anaerobios es probable que disminuya la sensibilidad.

⁴¹ Amábile C. Resistance in México: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Developing Countries* 2010; 4(3):126-131.

Aunque 0,5 ml de sangre ha sido previamente considerado aceptable, en datos in vitro de Schelonka y col, demostraron que 0,5 ml no detectan fiablemente bajos niveles de bacteriemia (4 unidades formadoras de colonias [UFC] / mL o menos). Por otra parte, hasta un 25% de los lactantes con sepsis tienen bajo recuento de colonias en sangre (≤ 4 UFC / mL), y dos tercios de los niños menores de 2 meses de edad tienen recuentos de colonias <10 UFC/mL. Un estudio realizado por Connell y cols, indicaron que los hemocultivos con un volumen adecuado tuvieron dos veces más probabilidad de obtener un resultado positivo. Un hemocultivo obtenido a través de un catéter en la arteria umbilical poco después de la colocación para otras indicaciones clínicas es una alternativa aceptable a una toma a partir de una vena periférica para un hemocultivo. El riesgo de la recuperación de un contaminante es mayor con un cultivo de sangre extraída de una vena umbilical¹³.

Por otro lado un hemocultivo como cualquier prueba, puede presentar resultados falsos positivos que pueden limitar la utilidad de esta importante herramienta. En hemocultivos, los falsos positivos surgen debido a la contaminación, lo que ocurre cuando los

organismos que no están realmente presentes en una muestra de sangre se desarrollan en cultivo. Cultivos contaminados han sido reconocidos como un gran problema durante décadas y siguen siendo una fuente de frustración para el personal clínico y de laboratorio por igual. Ante un resultado con un hemocultivo positivo, los médicos deben determinar si el organismo representa una infección clínicamente significativa asociada con alto riesgo de morbilidad y mortalidad, o un resultado falso positivo sin mayores consecuencias clínicas. Para complicar aún más el tema en los últimos años ha aumentado el uso de catéteres venosos centrales (CVC) y otros aparatos implantados de acceso vascular. La interpretación de los resultados de los cultivos para los pacientes con estos dispositivos es particularmente difícil porque mientras estos individuos están en mayor riesgo de bacteriemia, estos resultados también pueden indicar contaminación del cultivo o la colonización de la línea. La incertidumbre clínica asociada con la interpretación de los resultados del cultivo ambiguos es costoso, como se ha demostrado en una serie de estudios de pacientes tanto adultos y pediátricos. Si bien las tasas de contaminación se han fijado entre el 2 y el 3%, las tasas reales parecen variar ampliamente entre las instituciones, desde tan sólo un

0,6% por encima del 6%. El Colegio Americano de Patólogos realizó un estudio de mejoramiento de la calidad del hemocultivo e implicó un examen prospectivo de 497.134 cultivos de sangre de 640 instituciones de atención de salud de Estados Unidos. Mientras que el promedio de la tasa de contaminación fue del 2,5%, algunas organizaciones tuvieron una tasa de menos del 1,0%, mientras que para otras organizaciones, más del 5,0% de sus hemocultivos estaban contaminados. Más recientemente, otro estudio encontró una tasa global media de contaminación de 2,92% para los datos recogidos de 356 instituciones de 1999 a 2003. Hay también una cierta evidencia para sugerir que en las últimas décadas, estas tasas han ido en aumento. Las razones sugeridas para este aumento incluyen avances tecnológicos que permiten la detección de pequeñas cantidades de microorganismos que viven en la sangre, el aumento del uso de catéteres permanentes para el suministro de la terapia, y cambios en las prácticas de flebotomía para reducir al mínimo el riesgo de lesiones por punción⁶.

2.2.6. Resistencia Bacteriana

Las bacterias se adaptan rápidamente a las condiciones de su medio, aun en la presencia de antibióticos. La gran capacidad adaptativa de las bacterias es el resultado del efecto combinado de rápidos índices de crecimiento, de mutaciones genéticas y de la selección de las mismas, así como de su habilidad para intercambiar material genético horizontalmente entre bacterias de la misma especie pero incluso entre bacterias de diferente especie.

Entre los factores que han contribuido al aumento de la resistencia a los antibióticos se encuentran la concentración de la población en centros urbanos, el inadecuado control de las infecciones en los hospitales, la migración masiva a través de las regiones del mundo y el uso masivo e inadecuado de los antibióticos, entre otros⁴²

Los mecanismos de resistencia bacteriana se dividen en natural o intrínseca y adquirida. La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de las bacterias presente desde la aparición de

⁴² Benavides L, Aldama A, Vázquez H. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. 2005; 47: 219-226.

estas en el planeta donde por naturaleza son resistentes a determinados antibióticos principalmente por carecer de sitio blanco de acción donde el antibiótico actúa, así por ejemplo la resistencia natural o intrínseca de *Mycoplasma* a los betalactámicos, los cuales actúan sobre la pared bacteriana y *Mycoplasma* carece de ésta. Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas⁴³

La resistencia adquirida constituye en la actualidad un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos de resistencia desde la introducción de los antibióticos^{43,44,45}. Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles⁴³.

⁴³ Daza R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 57-67.

⁴⁴ Crespo M. La Resistencia Bacteriana: ¿Estamos preparados para detectarla? *Infectio* 2005; 9(1): 31-45.

⁴⁵ Amábile C. Resistance in México: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Developing Countries* 2010; 4(3):126-131.

El laboratorio de microbiología resulta fundamental al brindar la información para diagnosticar y tratar las enfermedades infecciosas, determinando la presencia del agente infeccioso y proporcionando información sobre el antibiótico indicado para el tratamiento⁴⁴.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA Y MATERIALES

3.1. MÉTODO EMPLEADO:

La presente investigación fue de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal, pues describe la incidencia de sepsis neonatal, la frecuencia de hemocultivos positivos en dichos pacientes, así como los gérmenes causales y su perfil de susceptibilidad antibiótica durante los años 2009-2011.

3.2. POBLACIÓN SELECCIONADA:

La población estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal con reportes de hemocultivos positivos en pacientes hospitalizados durante los años 2009 al 2011.

Durante el periodo de estudio se realizaron 756 hemocultivos en 300 pacientes con diagnóstico de sepsis (por protocolo del servicio de neonatología, se solicita hemocultivo I y II a todo paciente con diagnóstico de sepsis neonatal antes de iniciar antibioticoterapia empírica, debiendo tomarse de dos puntos de punción diferentes y en dos muestras, con un volumen mínimo de sangre de 1 ml por cada muestra), de los cuales los resultados fueron positivos en 280 hemocultivos (cuando el hemocultivo I y II aísla el mismo germen se reporta un solo antibiograma, y en los casos en que un solo hemocultivo reporta el aislamiento del germen se especifica en el reporte del antibiograma que corresponde a una sola muestra). De acuerdo al reporte de historias clínicas se documentaron 126 episodios de sepsis neonatal con hemocultivo positivo no contaminante (con dos hemocultivos positivos en 122 episodios y en los otros 4 episodios de sepsis con un solo hemocultivo positivo), que se correlacionó con 118 pacientes, pues 8 pacientes presentaron 2 episodios de sepsis durante su estancia en el servicio de neonatología. Fueron reportados como contaminantes en la historia clínica 32 hemocultivos.

Para la elaboración de las frecuencias de microorganismos aislados en los hemocultivos positivos de pacientes con sepsis neonatal se tomó el total de microorganismos aislados considerados no contaminantes por el servicio.

3.3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:

Se tomaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal con hemocultivo positivo en el periodo 2009- 2011, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con historia clínica completa y con diagnóstico de sepsis neonatal con hemocultivo positivo.
- Hemocultivos reportados del 2009 al 2011.
- Contar con identificación de género y especie bacteriana.
- Contar con reporte de susceptibilidad antibiótica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con datos incompletos en historia clínica.
- *Hemocultivos cuyo germen aislado sea catalogado como contaminante en la historia clínica.
- Cultivos que no cuenten con reporte de sensibilidad y resistencia.

*El servicio de neonatología cataloga como hemocultivo no contaminante al crecimiento de un germen de reconocida capacidad patógena en al menos una muestra de hemocultivo, o crecimiento de gérmenes usuales en la flora cutánea normal (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *Corynebacterium*) en al menos dos muestras de hemocultivos en presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios clínicos: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) según el consenso del Pediatric Section of the Society of Critical Care Medicine, American College of Critical Care Medicine (ACCCM) y Section on Critical Care de la American Academy of Pediatrics o evidencia clínica o de laboratorio que sugiriese un foco primario de infección. Los hemocultivos que no cumplían los anteriores criterios de acuerdo a protocolo de servicio fueron clasificados en contaminantes y

no contaminantes usando como fuente la publicación de la Sociedad Americana de Microbiología⁶.

3.4. INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN:

Previo a la etapa de recolección de datos, se coordinó con la dirección del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, la autorización respectiva para poder acceder a la información de las historias clínicas que se requirieron para el desarrollo del presente estudio.

La información se recolectó de fuentes secundarias, mediante la revisión de historias clínicas. Para tal fin se elaboró una ficha de recolección de datos (anexo N° 1), cuyo modelo adjunto al presente trabajo de investigación y en la cual se involucran todas las variables relacionadas al presente tema.

3.5. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:

Con la información consignada en la ficha de recolección de datos de los pacientes considerados en el estudio se elaboró una base de datos. Se realizó un análisis de las frecuencias respectivas, mostrando los resultados mediante tablas.

Con los datos obtenidos en la tabulación y procesamiento de la información, se procedió al análisis de los mismos de acuerdo a los objetivos planteados y a partir de los cuales se realizó la interpretación, discusión y formulación de conclusiones y recomendaciones.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Se tomaron como variables el hemocultivo positivo, el microorganismo aislado, el perfil de susceptibilidad antibiótica

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	CATEGORÍA
Hemocultivo positivo	Cualitativa	Aislamiento de un germen en el hemocultivo.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminante • No contaminante
Microorganismo aislado	Cualitativa nominal politómica	Género y especie del microorganismo	Nominal	<p>Gram negativos <i>Pseudomonas aeuroginosa</i> <i>Burkhol.cepacia</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p>Gram positivos SCN <i>Staphilococcus aureus</i> <i>Enterococuss faecium</i> <i>Enterococuss faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
Perfil de susceptibilidad	Cualitativo	Clasificado según MIC* específico para cada especie	Nominal	Sensible Intermedio Resistente

*MIC: Concentración mínima inhibitoria

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS:

La Tabla I, muestra la incidencia de sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé durante los años 2009, 2010, y 2011, registrándose el número de episodios de sepsis neonatal por año y el total de nacidos vivos por año, se puede apreciar que en el año 2010 se reportó el mayor número de episodios de sepsis neonatal. La media de la incidencia de sepsis neonatal fue de 47,66 por mil nacidos vivos.

Tabla I. Incidencia de sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

AÑO	Episodios de Sepsis Neonatal Nº	Nacidos Vivos Nº	Incidencia de Sepsis Neonatal x 1000NV
2009	76	2016	37,69
2010	135	2088	64,65
2011	89	2190	40,63
TOTAL	300	6294	47,66

Fuente: Departamento de Neonatología e Historias clínicas. HNRPP. 2009-2011.

La tabla II, muestra la frecuencia de los hemocultivos positivos del total de hemocultivos tomados en pacientes con sepsis neonatal, se puede observar que del total de hemocultivos tomados el 37.03% fueron positivos; los hemocultivos no contaminantes representaron el 32,8% y los contaminantes el 4,23%. En total se encontró que el 62,96% de los hemocultivos fueron negativos.

Tabla II. Frecuencia de hemocultivos positivos en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

AÑO	Numero de Hemocultivos tomados Nº	Hemocultivos positivos				Hemocultivos negativos	
		Contaminantes		No contaminantes		Nº	%
		Nº	%	Nº	%		
2009	190	9	4,74	61	32,10	120	63,16
2010	342	13	3,80	112	32,75	217	63,45
2011	224	10	4,46	75	33,48	139	62,06
TOTAL	756	32	4,23	248	32,80	476	62,96

Fuente: Departamento de Microbiología e Historias clínicas. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla III, se observa la frecuencia de los principales microorganismos aislados en los hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal. Destaca el predominio de los gérmenes gram positivos como agentes etiológicos, encontrados en el 85,71% de los casos, entre los principales gérmenes de este grupo destaca: SCN en un 70,63% del total de

episodios de sepsis, seguido de *Staphylococcus aureus* en un 11,11%, en menor frecuencia se encuentra *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecium*. En el caso de los gram negativos el germen más frecuente fue *Burkholderia cepacia* presente en un 4,76% de los pacientes con sepsis neonatal, seguido en frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla III. Principales microorganismos aislados en los hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

Microorganismo Aislado		Nº	%
GRAM (+)	SCN	89	70,63
	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	11,11
	<i>Listeria monocytogenes</i>	3	2,38
	<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,59
	Subtotal	108	85,71
GRAM (-)	<i>Burkholderia cepacia</i>	6	4,76
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3,97
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3,17
	<i>Escherichia coli</i>	2	1,59
	Subtotal	17	13,49
HONGOS	* <i>Candida Albicans</i>	1	0,79
TOTAL		126	100%

*De los aislamientos considerados patógenos, 125 de los 126 correspondieron a bacterias y sólo 1 a hongos (*Candida albicans*).

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

Tabla IV. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de SCN en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	Nº			%		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Penicilina	3	0	85	3%	0%	97%
Oxacilina	11	0	77	13%	0%	87%
Vancomicina	88	0	0	100%	0%	0%
Gentamicina	40	7	41	45%	8%	47%
Levofloxacino	37	40	11	42%	45%	13%
Moxifloxacino	81	2	5	92%	2%	6%
Ciprofloxacino	35	18	35	40%	20%	40%
Eritromicina	7	0	81	8%	0%	92%
Linezolid	88	0	0	100%	0%	0%
Clindamicina	27	0	61	31%	0%	69%
Tetraciclina	55	0	33	63%	0%	37%
Quinupristina/ Dalfopristina	86	2	0	98%	2%	0%
Cotrimoxazol	44	0	44	50%	0%	50%
Nitrofurantoina	81	3	4	92%	3%	5%
Tigeciclina	88	0	0	100%	0%	0%
Rifampicina	72	7	9	82%	8%	10%

De los hemocultivos para SCN (89), 1 hemocultivo fue excluido por antibiograma incompleto.

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla IV, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de SCN; el antibiograma para SCN mostró ser sensible a Vancomicina, Linezolid, y Tigeciclina en el 100% de los casos. Sensibilidad intermedia en el 45% de los casos para Levofloxacino y resistente en el 97% de reportes a Penicilina, 87% a Oxacilina y 92% a Eritromicina.

Tabla V. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	Nº			%		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Penicilina	0	0	11	0%	0%	100%
Oxacilina	2	0	9	18	0%	82
Vancomicina	11	0	0	100%	0%	0%
Gentamicina	6	0	5	55%	0%	45%
Levofloxacino	4	5	2	36%	46%	18%
Moxifloxacino	9	1	1	82%	9%	9%
Ciprofloxacino	4	4	3	36%	36%	27%
Eritromicina	3	0	8	27%	0%	73%
Linezolid	11	0	0	100%	0%	0%
Clindamicina	5	1	5	45%	9%	45%
Tetraciclina	7	0	4	64%	0%	36%
Quinupristina/ Dalfopristina	11	0	0	100%	0%	0%
Cotrimoxazol	6	0	5	55%	0%	45%
Nitrofurantoina	11	0	0	100%	0%	0%
Tigeciclina	11	0	0	100%	0%	0%
Rifampicina	9	1	1	82%	9%	9%

Del total de hemocultivos positivos para SCN (14), 3 hemocultivos fueron excluidos por antibiograma incompleto.

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla V, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus*, que fue sensible de acuerdo a antibiograma en el 100% de casos a Vancomicina, Linezolid, y Tigeciclina, Quinupristina/Dalfopristina y Nitrofurantoína. Así mismo presentó valores similares a Rifampicina y Moxifloxacino (82% para ambos antibióticos). En todos los casos in vitro fue resistente a Penicilina (100%).

Tabla VI. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Listeria monocytogenes* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	Nº			%		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Penicilina	0	0	3	0%	0%	100%
Meticilina	0	0	3	0%	0%	100%
Ceftazidima	0	0	3	0%	0%	100%
Cefepime	0	0	3	0%	0%	100%
Imipenem	0	0	3	0%	0%	100%
Vancomicina	3	0	0	100%	0%	0%
Gentamicina	3	0	0	100%	0%	0%
Levofloxacino	3	0	0	100%	0%	0%
Ciprofloxacino	0	3	0	0%	100%	0%
Eritromicina	3	0	0	100%	0%	0%
Linezolid	3	0	0	100%	0%	0%
Clindamicina	3	0	0	100%	0%	0%
Tetraciclina	3	0	0	100%	0%	0%
Quinupristina/ Dalfopristina	3	0	0	100%	0%	0%
Nitrofurantoína	0	0	3	0%	0%	100%
Tigeciclina	3	0	0	100%	0%	0%
Rifampicina	0	3	0	0%	100%	0%
Ampicilina/Sulbactam	0	0	3	0%	0%	100%

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla VI, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Listeria monocytogenes*, que de acuerdo a antibiograma fue en el 100% de casos sensible a Vancomicina, Gentamicina, Eritromicina, Linezolid, Tetraciclina, Quinupristina/Dalfopristina y Tigeciclina. Por otro lado mostró también en el 100% de casos resistencia a Meticilina, Cefepime, Imipenem y Ampicilina/ Sulbactam.

Tabla VII. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Enterococcus faecium* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	Nº			%		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Penicilina	0	0	2	0%	0%	100%
Oxacilina	0	0	2	0%	0%	100%
Vancomicina	2	0	0	100%	0%	0%
Gentamicina	0	2	0	0%	100%	0%
Levofloxacino	0	2	0	0%	100%	0%
Moxifloxacino	2	0	0	100%	0%	0%
Ciprofloxacino	0	0	2	0%	0%	100%
Eritromicina	0	0	2	0%	0%	100%
Linezolid	2	0	0	100%	0%	0%
Clindamicina	0	0	2	0%	0%	100%
Tetraciclina	0	0	2	0%	0%	100%
Quinupristina/ Dalfopristina	2	0	0	100%	0%	0%
Nitrofurantoína	0	0	2	0%	0%	100%
Tigeciclina	2	0	0	100%	0%	0%

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla VII, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Enterococcus faecium*, que de acuerdo a antibiograma fue en el 100% de casos sensible a Vancomicina, Moxifloxacino, Eritromicina, Tetraciclina, Quinupristina/Dalfopristina y Tigeciclina, y en el total de casos resistente a Penicilina, Oxacilina, Ciprofloxacino, Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina y Nitrofurantoína.

Tabla VIII. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Burkholderia cepacia* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	Nº		%	
	SENSIBLE	RESISTENTE	SENSIBLE	RESISTENTE
Ampicilina	0	6	0%	100%
Cefazolina	0	6	0%	100%
Cefoxitina	0	6	0%	100%
Ceftriaxona	0	6	0%	100%
Ceftazidima	6	0	100%	0%
Cefepime	6	0	100%	0%
Imipenem	0	6	0%	100%
Gentamicina	0	6	0%	100%
Amikacina	0	6	0%	100%
Levofloxacino	6	0	100%	0%
Ciprofloxacino	6	0	100%	0%
Nitrofurantoína	0	6	0%	100%
Cotrimoxazol	6	0	100%	0%
Piperacilina/Tazobactam	6	0	100%	0%
Ampicilina/Sulbactam	0	6	0%	100%

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla VIII, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Burkholderia cepacia*, que de acuerdo a antibiograma fue en el 100% de casos sensible a Ceftazidima, Cefepime, Ciprofloxacino, Piperacilina/Tazobactam, Cotrimoxazol, y en todos los casos resistente a Ampicilina, Ceftriaxona, Imipenem, Gentamicina, Nitrofurantoína, Ampicilina/Sulbactam.

Tabla IX. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	N			%		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Ampicilina	0	0	5	0%	0%	100%
Cefazolina	0	0	5	0%	0%	100%
Cefoxitina	0	0	5	0%	0%	100%
Ceftazidima	3	2	0	70%	30%	0%
Cefepime	3	2	0	70%	30%	0%
Imipenem	5	0	0	100%	0%	0%
Gentamicina	5	0	0	100%	0%	0%
Amikacina	5	0	0	100%	0%	0%
Levofloxacino	5	0	0	100%	0%	0%
Ciprofloxacino	5	0	0	100%	0%	0%
Nitrofurantoína	0	0	5	0%	0%	100%
Piperacilina/ Tazobactam	0	5	0	0%	100%	0%
Ampicilina/ Sulbactam	0	0	5	0%	0%	100%

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla IX, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo sensible en todos los casos a Imipenem, Gentamicina, Ciprofloxacino, y en menor frecuencia sensible a Ceftazidima y Cefepime (70%) y finalmente en todos los casos se reportó resistencia in vitro a Ampicilina, Cefazolina, Cefoxitina, Nitrofurantoína y Ampicilina/ Sulbactam.

Tabla X. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Klebsiella penumoniae* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	N			%		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Penicilina	0	1	1	0%	50%	50%
Cefazolina	1	0	1	50%	0%	50%
Cefoxitina	2	0	0	100%	0%	0%
ceftriaxona	1	0	1	50%	0%	50%
Cefepime	2	0	0	100%	0%	0%
Imipenem	1	1	0	50%	50%	0%
Meropenem	2	0	0	100%	0%	0%
Gentamicina	1	0	1	50%	0%	50%
Ciprofloxacino	2	0	0	100%	0%	0%
Cotrimoxazol	2	0	0	100%	0%	0%
Nitrofurantoína	0	2	0	0%	100%	0%
Piperacilina/ Tazobactam	1	0	1	50%	0%	50%
Ampicilina/ Sulbactam	1	0	1	50%	0%	50%

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla X, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Klebsiella penumoniae*, siendo sensible en todos los casos a Cefoxitina, Cefepime, Meropenem, Ciprofloxacino y Cotrimoxazol, en todos los casos mostró sensibilidad intermedia a Nitrofurantoína.

Tabla XI. Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2009-2011.

ANTIBIÓTICO	N		%	
	SENSIBLE	RESISTENTE	SENSIBLE	RESISTENTE
Ampicilina	1	0	100%	0%
Cefazolina	1	0	100%	0%
Cefoxitina	1	0	100%	0%
Ceftriaxona	1	0	100%	0%
Ceftazidima	1	0	100%	0%
Cefepime	1	0	100%	0%
Imipenem	1	0	100%	0%
Gentamicina	1	0	100%	0%
Vancomicina	1	0	100%	0%
Ciprofloxacino	1	0	100%	0%
Nitrofurantoína	1	0	100%	0%
Cotrimoxazol	1	0	100%	0%
Ampicilina/Sulbactam	1	0	100%	0%

Del total de hemocultivos positivos para E. coli (2), 1 hemocultivo fue excluidos por antibiograma incompleto.

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neonatología. HNRPP. 2009-2011.

En la tabla XI, se muestra el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, siendo sensible en todos los casos a a todos los antibióticos presentados en la gráfica, no muestra en ningún caso resistencia a algún antibiótico.

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN:

La incidencia de sepsis neonatal reportada en el presente estudio fue de 47,66 x 1000 NV, lo que significa una tasa de incidencia superior en comparación con países de Asia y África, los cuales presentan tasas de incidencia de 7,1 a 38 por 1000 NV y de 6,5 a 23 por 1000 NV respectivamente. Por otro lado, no existen reportes a nivel nacional y lo más cercano a nuestra realidad son los reportes de países de Sudamérica que muestran una incidencia de sepsis neonatal entre 3,5 a 8,9 por 1000 NV⁷.

Probablemente estos resultados pueden ser en parte explicados por las características de la población, pues todos los pacientes provenían de la unidad de cuidados intensivos e intermedios del servicio de neonatología, ya sea por prematuridad, muy bajo peso al nacer, cardiopatías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria, entre otras patologías. Este hecho hace más susceptible al paciente a presentar episodios de sepsis nosocomial, y como lo mencionan los

estudios la incidencia de sepsis neonatal se ve mucho más aumentada en los casos de prematuridad, bajo peso al nacer con la consecuente estancia hospitalaria prolongada y el uso de catéteres, ventilación mecánica, nutrición parenteral, entre otros. Si a lo descrito se suma las características del hospital, (centro de referencia para departamentos de la sierra central del país).

La sepsis neonatal con hemocultivo positivo se encontró en el 37.03% del total de hemocultivos, valor que se ajusta a lo reportado por otros estudios como el de Coronell W, donde el 30% de los hemocultivos en pacientes con sepsis neonatal fueron positivos³.

Hassan y cols, reportan hemocultivos positivos en el 57% de sus casos, valor similar muestra Puthattayil y cols, con un 41,6%⁹. Una realidad más cercana a la nuestra es la reportada por Cifuentes, en su estudio encuentra 22% de hemocultivos positivos de su total de muestras⁴⁷.

Según la clasificación del servicio de neonatología en contaminante y no contaminante; se encontró contaminación en el 4,46% del total de hemocultivos, valor que está dentro del margen de

contaminación reportada por otros autores⁶. Entre los principales contaminantes se encontraron a SCN, *Kocuria cristinae*, *Dermacoccus spp* y *Corynebacterium*.

En cuanto a la frecuencia de los microorganismos aislados en hemocultivos de los pacientes con sepsis neonatal, el SCN fue el más frecuente representando aproximadamente el 70% del total de episodios de sepsis; sin embargo se debe tener en cuenta que los agentes etiológicos causantes de sepsis neonatal difieren entre los países desarrollados de aquellos en vías de desarrollo, así mismo difieren entre las ciudades de un mismo país. Según estudios reportados hace una década los gérmenes más frecuentes para éstos países han sido los 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*)^{3,9}. En estudios Mexicanos SCN se encontró como el agente causal más frecuente (48,2%), relegando a *Klebsiella pneumoniae* (7,7%) y *E coli* (2,3%) a un tercer y séptimo lugar en frecuencia respectivamente¹. A diferencia de muchos otros

estudios *Klebsiella pneumoniae* no fue el agente principal de sepsis neonatal, siendo encontrado en la presente investigación sólo en el 2,25% de los hemocultivos. En el caso del *Estreptococo* del grupo B, tanto en este estudio como en otros estudios de países latinoamericanos no se reportaron casos de sepsis neonatal debido a este germen, lo que muestra una realidad muy lejana con los países desarrollados que lo reportan en algunos estudios como agente etiológico principal de sepsis neonatal precoz^{13,46}.

Los últimos estudios realizados tanto en países de Asia como de América Latina (Colombia y México) confirman el predominio de los gram positivos sobre los gram negativos como agentes causales de sepsis neonatal^{1,14,47}. En el estudio de Cifuentes en el 2005, se encontró que el 86,8% de los casos correspondían a gram positivos, de los cuales el 72% correspondían a SCN, seguido de *S. aureus* en el 13,4% y *Enterococcus* en el 6,6%⁴⁷. Saltigeral y col, publicó en su estudio a SCN como el germen más frecuente en sepsis neonatal aislandolo en el 48,2% de los hemocultivos positivos de dichos pacientes. En contraste a los estudios publicados por Muller y col, que presentan a los gram negativos como los más frecuentes: *E. coli* 53.7%

y *S. aureus* 40,2% seguido de *Klebsiella* 3.7%⁴⁸. En la publicación de Stoll se reporta al SCN como el germen más frecuente con un 48,2% en los neonatos de muy bajos peso al nacer⁵². En la publicación de Bizzarro y cols, se reporta como germen más prevalente de sepsis neonatal al SCN, seguido de SGB que a su vez es el agente etiológico más aislado en la sepsis precoz, seguido de *E. coli* en frecuencia¹¹.

Estudios latinoamericanos confirman a SCN como el patógeno más frecuente de sepsis neonatal, principalmente en su rol en la sepsis de inicio tardío. Así como la presencia de *S. aureus* como otro agente etiológico importante en la sepsis neonatal^{1,47,49}.

La alta frecuencia de SCN encontrada en este estudio probablemente se deba a las características de la población y del hospital (alta prevalencia de prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacer con respecto a otros departamentos de la costa peruana); pero principalmente al papel preponderante que ha tomado SCN en las unidades de cuidados intensivos neonatales como agente etiológico de sepsis neonatal nosocomial, debido a sus propiedades intrínsecas que le permiten adherirse con mayor facilidad a medios plásticos

encontrados en los catéteres intravasculares y en las derivaciones intraventriculares y a la capacidad de crear una cápsula entre él y el catéter, evitando el depósito de C3 y en consecuencia su fagocitosis ⁵³

Listeria monocytogenes fue el responsable del 2,38% de episodios de sepsis neonatal, los casos de sepsis por este germen se atribuyeron a la transmisión vertical (forma más común de adquisición de *Listeria monocytogenes* en el neonato). Estudios similares han reportado la frecuencia de este germen dentro de sus aislamientos en pacientes con sepsis neonatal¹¹. En el Perú la única publicación sobre listeriosis perinatal data de 1977. En ella se presenta 20 casos de listeriosis neonatal recolectado en la maternidad de Lima entre 1960 y 1971³¹.

Enterococcus faecium ha sido reportado en diferentes estudios en similar frecuencia al de este estudio^{1,11}. En estudios de México y Colombia no se han reportado casos de *Enterococcus faecium*, pero sí de otros gérmenes del mismo género pero de diferente especie^{1,47}.

Burkholderia cepacia ocupó el tercer lugar en frecuencia en el presente estudio, sin embargo hay pocos reportes de este germen como patógeno causal de sepsis neonatal. Un estudio realizado en Turquía encontró a Burkholderia cepacia en el 9,5% de sus aislamientos con frecuencia similar a la de este estudio (4,76%). Burkholderia cepacia tiene como reservorio el medio ambiente donde es ubicua; en el ámbito hospitalario, la bacteria puede sobrevivir en soluciones desinfectantes y detergentes, sistemas de ventilación, soluciones y dispositivos intravenosos⁵⁰, lo que permitiría explicar su rol como patógeno nosocomial sobre todo en pacientes con un sistema inmunológico inmaduro o críticamente enfermo como son los pacientes de las UCIN.

Pseudomonas aeruginosa fue aislada en el 3,97% de los hemocultivos, y todos fueron después de las 72 horas de nacido, lo que confirma una vez más la preponderancia de este agente como patógeno nosocomial, generalmente aislado en pacientes sometidos a procedimientos invasivos.

Klebsiella pneumoniae, a diferencia de otros estudios no fue el germen más prevalente representando tan solo el 3,17% de los aislamientos bacterianos. En contraparte a los estudios realizados en países de Asia, que muestran como el patógeno más prevalente a *Klebsiella pneumoniae*^{9,10}. En el presente estudio se encontró dentro de los agentes causales nosocomiales.

Escherichia coli fue reportado en dos episodios, que representó el 1,59% de los casos, similares resultados se reportan en estudios mexicanos¹, en contraste con los reportes de países como EE.UU que reportan una alta incidencia de sepsis neonatal por *E. coli*¹¹.

De forma global se encontró en este estudio que todos los casos sepsis neonatal por gérmenes gram positivos fueron sensibles a Vancomicina, Tigeciclina, Linezolid, lo que coincide con los estudios latinoamericanos. De igual forma se encuentran resultados similares para Ampicilina, Oxacilina y Eritromicina donde se observa alta resistencia, a excepción de *Listeria monocytogenes* que en todos los casos fue sensible a Eritromicina^{4,47}. Las bacterias gram positivas presentaron en casi todos los antibiogramas la sensibilidad a

Quinupristina/Dalfopristina antibiótico de última generación que debido a su uso infrecuente no ha presentado aún resistencia bacteriana, al igual que Tigeciclina y Linezolid.

Los aislamientos bacterianos gram negativos fueron en su mayoría de inicio tardío lo que implica generalmente una sepsis de transmisión nosocomial y/o comunitaria. En cuanto a los gram negativos, en todos los casos fueron sensibles a Ciprofloxacino, probablemente al menor uso de este antibiótico en los esquemas de sepsis tardía.

Burkholderia cepacia mostró en todos los casos ser sensible a Ciprofloxacino, Cefepime, Ceftazidima, Cotrimoxazol, Piperazilina/Tazobactam, que contrasta con lo reportado por otros estudios donde hay sensibilidad en el 100% de los casos a Ciprofloxacino, Cotrimoxazol, así como también a Amikacina, Imipenem y Meropenem¹⁴; estos últimos tres antibióticos han mostrado ser resistentes en el 100% de los casos en este estudio.

Pseudomonas aeruginosa según este estudio mostró en todos los casos ser sensible a Ciprofloxacino, Gentamicina e Imipenem, Por otro lado *Klebsiella pneumoniae* en este estudio mostró sensibilidad a los antibióticos como Ciprofloxacino, Cefepime, Cotrimoxazol y Meropenem, coincidiendo con otros estudios^{4,9,50}.

E. coli se reportó en este estudio como responsable de un solo caso de sepsis neonatal, considerándose dentro de la sepsis tardía; el antibiograma para *E. coli* mostró sensibilidad a todos los antibióticos, lo que haría pensar que fue de adquisición comunitaria más que nosocomial. En la presente investigación no se encontró *E. coli* en la sepsis precoz, que contrasta una realidad distinta a la de EE.UU y algunos países de Asia donde este gram negativo es un patógeno importante de sepsis precoz principalmente ^{11,13,46,47,51}.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Se encontró una alta incidencia de sepsis neonatal, siendo la media de 47,66 x 1000 NV.

SEGUNDA

Los hemocultivos positivos representaron aproximadamente la tercera parte del total de hemocultivos tomados en pacientes con sepsis neonatal, encontrándose contaminación (falsos positivos) en porcentajes aceptables, siendo éste del 4,23% del total de hemocultivos procesados.

TERCERA

Los gérmenes gram positivos fueron los agentes etiológicos más frecuentes, representando más del 85% de episodios; destacan entre ellos el *Staphylococcus coagulasa negativo* como el germen hallado en el 70,63%; seguido de *Staphylococcus aureus* en el 11,11% de episodios de sepsis neonatal. En el caso de los gram negativos *Burkholderia cepacia* se aisló en un 4,76% de casos.

CUARTA

En los episodios de sepsis neonatal por gram positivos en el 100% de los casos el antibiograma reportó ser sensible a Vancomicina, Tigeciclina, Linezolid. Así mismo se encontró en su gran mayoría resistencia a Ampicilina, Oxacilina y Eritromicina, este último sólo sensible en todos los episodios de sepsis neonatal por *Listeria monocytogenes*.

En los episodios de sepsis neonatal por gram negativos en el 100% de los casos el antibiograma reportó ser sensible a Ciprofloxacino. Así mismo Cotrimoxazol demostró ser sensible in vitro en el 100% de los casos, para *Burkholderia cepacia* y *Klebsiella pneumoniae* Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como la Gentamicina e Imipenem mostraron resistencia in vitro en un considerable porcentaje de aislamientos por gram negativos.

RECOMENDACIONES

Es importante el cumplimiento estricto de las guías, con respecto a la toma de muestra y el procesamiento de los hemocultivos, a fin de disminuir el porcentaje de contaminación de las muestras.

Los resultados encontrados en este estudio enfatizan la necesidad de llevar a cabo estudios locales de vigilancia microbiológica en los hospitales de nuestro país, con el propósito de identificar los agentes involucrados en los cuadros de sepsis neonatal.

La terapia antibiótica empírica para sepsis neonatal nosocomial debe basarse principalmente en las estadísticas microbiológicas de cada hospital o servicio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saltigeral P, Valenzuela A. 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; 80: 99-105.
2. López J, Fernández B. Sepsis en el recién nacido. An Pediatr Contin 2005; 3(1):18-27.
3. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2009; 90: 57-68.
4. Mendoza L, Arias M. Susceptibilidad antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Experiencia de 43 meses. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2010; 93:13-24.
5. Murray P, Masur H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med 2012; 40 (12): 1-6.

6. Keri K, Hall J. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19(4): 788–802.
7. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P, Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 220–224.
8. Shimabuku R, Velásquez P, Yabar J. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *Anales de la Facultad de Medicina* 2004; 65(1):19-24.
9. Hassan S, Amal S, Baki A, Samarih M. Types of Bacteria associated with Neonatal Sepsis in Al-Thawra University Hospital, Sana'a, Yemen, and their Antimicrobial Profile. *SQU Med J* 2012; 12(I): 48-54.
10. Puthattayil B, Bhat V. Neonatal Sepsis in a Tertiary Care Hospital in South India: Bacteriological Profile and Antibiotic Sensitivity Pattern, *Indian J Pediatr* 2011; 78(4):413–417.

11. Bizzarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallagher P. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116:595.
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2-8.
13. Polin R, Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006.
14. Mutlu M, Aslan Y, Saygin B, Yilmaz G, Bayramo G, Köksal I. Neonatal Sepsis Caused by Gram-negative Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit: A Six Years Analysis. *HK J Paediatr* 2011;16: 253-257.
15. Zaidi A, Huskins C, Thaver D, Bhutta Z, Abbas Z, Goldmann D. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365: 1175–88.

16. Henia F, Norte G, Moreno M. Velocidad de crecimiento del estafilococo coagulasa negativa en hemocultivos y su relación a patogenicidad neonatal de importancia clínica 2005; 21(1): 7-13.
17. Canadian Paediatric Society (CPS). Coagulase negative staphylococci as pathogens: relieve it or not. Canadian J Paediatr. 1994;1:61-3.
18. Härtel C, Osthues I, Rupp J, Haase B, Röder K, Göpel W, et al. Characterisation of the host inflammatory response to *S. epidermidis* in neonatal whole blood. Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93; 140-145.
19. Isaacs D. A ten year, multicenter study of coagulase negative staphylococcal infection australasian neonatal units. Arch Dis Child Foetal Neonatal Ed. 2003; 88:89-93.
20. De Silva G, Kantzanou M, Justice A, Massey R, Wilkinson A, Day N, et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol. 2002; 40(2): 382-8.

21. Montero R, Álvarez T, Barbadillo F, Carpintero I, Sastre E, Alonso B. Análisis de estafilococo coagulasa negativo en una unidad neonatal. *Acta Pediatr Esp.* 1998; 56:182-6.
22. Tacconelli E, D'Agata EMC, Karchmer AW. Epidemiological comparison of true methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteraemia at hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:644-9.
23. Klingenberg C, Sundsfjord A, Rønnestad A, Mikalsen J, Gaustad P, Flægstad T. Phenotypic and genotypic aminoglycoside resistance in blood culture isolates of coagulase-negative staphylococci from a single neonatal intensive care unit, 1989-2000; *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(5):889-96.
24. Isaacs D. A ten year, multicenter study of coagulase negative staphylococcal infection australasian neonatal units. *Arch Dis Child Foetal Neonatal Ed.* 2003; 88:89-93.

25. Devlin L, Lassiter H. Inmunoenhancement to prevent nosocomial coagulase negative staphylococcal sepsis in very low-birth-weight infants. *Clin Perinatol*. 2004; 31:69-75.
26. Bratcher D. Methicillin-resistant *S. aureus* in nurseries. *NeoReviews*. 2005;6: 424-30.
27. Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(12):1143-51.
28. Echevarría J, Iglesias D. Estafilococo meticilino resistente: Un problema actual en la emergencia de resistencia entre los grampositivos. *Rev Med Hered*. 2003; 14(4).
29. Díaz M, Fernández M, Arango M, Martínez A. Infecciones por Enterococos en neonatos egresados de la Maternidad en Cuba. *Rev Panam Infectol* 2008; 10(3):14-20.

30. Gandhi M, Chikindas M. Listeria: A foodborne pathogen that knows how to survive. *Int J Food Microbiol* 2007; 113: 1-15.
31. Ferrufino J, Del Castillo M, Aranibar M, Taxa L. Listeriosis perinatal. *Rev Med Hered* 1997; 8:116-121.
32. Rodríguez AU, Sánchez L. Infección nosocomial. Impacto y perspectivas *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2004; 42(2).
33. Skiada A, Pavleas J, Thomopoulos G, Stefanou I, Mega A, Archodoulis N, et al. Trends of resistance of gram-negative bacteria in the ICU during a 3-year period. *Crit Care.* 2008; 12(2): 215-225
34. Osrin D, Vergnano S, Costello, A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17(3):217-24.
35. Oteo J, Lázaro E, de Abajo F, Baquero F, Campos J, Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *E. coli*, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(4):546-553.

36. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(4):589-603.
37. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Vu Thieng H, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: A 5-year multicenter study. *Pediatrics.* 2007; 119: 798-803.
38. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(6):304-12.
39. Álvarez F, Maull E, Terradas R, Segura C, Planells I, Coll P, et al. Moisturizing body milk as a reservoir of *B. cepacia*: outbreak of nosocomial infection in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12(1).
40. Agnihotri N, Kaistha N, Gupta V. Antimicrobial susceptibility of isolates from neonatal septicemia. *Jpn J Infec Dis.* 2004; 57:273-5.

41. Flores H, Maida R, Solís H. Identificación molecular de bacterias causales de sepsis neonatal mediante la reacción en cadena de la polimerasa. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30(3):148-55.
42. Benavides L, Aldama A, Vázquez H. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. 2005; 47: 219-226.
43. Daza R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 57-67.
44. Crespo M. La Resistencia Bacteriana: ¿Estamos preparados para detectarla? *Infectio* 2005; 9(1): 31-45.
45. Amábile C. Resistance in México: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Developing Countries* 2010; 4(3):126-131.
46. García J, Sánchez J, Gómez M, Martínez L, Rodríguez C, Vila J. Métodos especiales para el estudio de la susceptibilidad. En:

Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas 2001.

47. Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M. Perfil Microbiológico de Aislamientos en Unidades Neonatales en un Hospital de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia. Rev. Salud pública. 2005; 7(2):191-200.
48. Shrestha N, Subedi K, Rai G. Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis: A Hospital Based Study. J. Nepal Paediatr. Soc 2011; 31(1):1-5.
49. Muller B, Johnson A, Heath P, Gilbert R, Henderson K, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96: F4–F8.
50. Cardoso G, De Colsa A, Zepeda G, Arzate P, González N. Manifestaciones clínicas y factores de riesgo para bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en niños. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2007; 20: 92-98.

51. Jun W, Chien C, Po T, Wu-Shiun H, Hung C. Neonatal Sepsis: A 6-Year Analysis in a Neonatal Care Unit in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2009; 50(3):88–95.
52. Stoll B, Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 2(1):285-91.
53. Ucroz R. Guías de pediatría práctica basadas en evidencia. 2da Edición. Colombia: Panamericana; 2009.

ANEXO Nº 1
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº Ficha:

Nombre del paciente:		H. CL:		
1) Hemocultivo positivo	Contaminante <input type="checkbox"/>	No contaminante <input type="checkbox"/>		
2) Microorganismo aislado	<input type="checkbox"/>	Burkhol.cepacia gr.	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Enterococo faecium	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Escherichia coli	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Klebsiella pneumoniae	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Listeria monocytogenes	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Pseudomona aeuroginosa	<input type="checkbox"/>	
		SCN		
		Staphilococcus aureus	<input type="checkbox"/>	
3) Perfil de susceptibilidad		ANTIBIÓTICO	S	I
		Penicilina		
		Oxacilina		
		Gentamicina/Amikacina		
		Ciprofloxacino/Levofloxacino		
		Cefazolina		
		Cefoxitina		
		Ceftriaxona		
		Ceftazidima		
		Cefepime		
		Imipenem		
		Meropenem		
		Vancomicina		
		Eritromicina		
		Tetraciclina		
		Linezolid		
		Tigeciclina		
		Quinupristina/Dalfopristina		
		Clindamicina		
		Cotrimoxazol		
		Moxifloxacino		
		Nitrofurantoína		
		Rifampicina		
		Amoxicilina/Ac. Clavulánico		
		Ampicilina/Sulbactam		
		Piperacilina/Tazobactam		