

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AGENTES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL Y PERFILES
DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS:
UN ESTUDIO DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A
DR. EDGAR ABRAHAM AVENDAÑO BARROETA

COMITÉ TUTORIAL

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
DRA. ADRIANA VALENZUELA FLORES

HI
PI

MÉXICO, D.F. 2005

0348158



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**AGENTES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL Y PERFILES
DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS:
UN ESTUDIO DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

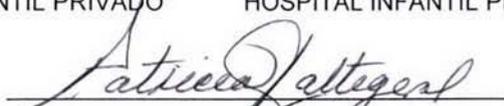
DR. EDGAR ABRAHAM AVENDAÑO BARROETA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

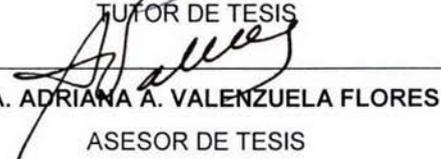
PEDIATRÍA MÉDICA



DR. ALFONSO COPTO GARCIA DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
DIRECTOR MÉDICO JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
TUTOR DE TESIS



DRA. ADRIANA A. VALENZUELA FLORES
ASESOR DE TESIS

México DF 2005

ÍNDICE

	PÁGINA
ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
ANTECEDENTES.....	5
OBJETIVOS.....	9
JUSTIFICACIÓN Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
VARIABLES.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

Introducción- La sepsis neonatal representa una causa importante de morbimortalidad. La sepsis implica infección bacteriana diseminada, con sintomatología clínica y por lo menos un hemocultivo positivo, siendo éste el estándar de oro para el diagnóstico. Se describen dos patrones de enfermedad, la de inicio temprano y la de inicio tardío. Los gérmenes predominantes son bacilos entéricos Gram negativos, principalmente *E. coli* y *K. pneumoniae*. Otros como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas spp.* han cobrado importancia. Es muy importante seleccionar el antibiótico con mayor sensibilidad.

Objetivo- Conocer los agentes etiológicos más frecuentes asociados a la presentación de sepsis neonatal y su resistencia a antibióticos.

Material y Métodos- El estudio consistió en la revisión de todos los hemocultivos procesados durante el periodo de 1995-2004. Los microorganismos aislados se clasificaron en agentes causales de sepsis neonatal temprana y los causales de sepsis neonatal tardía. La información obtenida de sepsis neonatal temprana y tardía fue analizada y comparada entre dos periodos 1995-1999 y 2000-2004, respectivamente. Los perfiles de sensibilidad y resistencia de los microorganismos causales tanto de sepsis neonatal temprana como tardía fueron comparados entre los periodos señalados.

Resultados- Se revisaron un total de 1367 hemocultivos procesados entre 1995 y 2004 en el Hospital Infantil Privado (HIP); de los cuales 220 (16%) fueron positivos y 1147 (84%) negativos. Se aislaron 28 (12.7%) microorganismos en sepsis neonatal temprana y 192 (87.3%) microorganismos en sepsis neonatal tardía. El principal agente etiológico fue *Estafilococo coagulasa negativa*. La ocurrencia de algunos agentes no se modificó sin embargo el número de casos asociados a *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* y *Enterococcus faecalis* se duplicó o triplicó en el segundo periodo del análisis. Es importante señalar que *Candida spp* se encuentra entre los principales agentes causales. Los antibiogramas reportaron una alta resistencia para los antibióticos de uso convencional. En el caso de las enterobacterias, *Klebsiella* mostró menor resistencia en sus perfiles antimicrobianos. *Pseudomonas* presenta un descenso importante en su resistencia antimicrobiana para aminoglucosidos y ceftazidima.

Conclusión- la sepsis de inicio tardío fue más frecuente y los gérmenes aislados fueron *S. epidermidis*, *Candida spp.* y *Staphylococcus aureus*. Es importante conocer los patrones de sensibilidad y resistencia en cada hospital donde se labore, así como indicaciones precisas para el uso adecuado de antibióticos.

ABSTRACT

Introduction- neonatal sepsis represents an important morbimortality cause. Sepsis is a disseminated bacterial infection, with clinical symptoms, and at least one positive culture of blood, which is the gold standard for the sepsis diagnosis. Are described two patterns of disease, based on the time of beginning, early and late. The predominant agents are *E. coli* and *K. pneumoniae*. Others like *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas spp.* are raised. It's very important to select the antibiotic with the most sensibility.

Objective- to know the most frequently etiological agents associated with neonatal sepsis and their antibiotic resistance.

Material y Methods- we made a review of all the blood culture books between 1995 and 2004. Agents isolated were divided in early or late neonatal sepsis. The information was analyzed in two periods 1995-1999 and 2000-2004. The sensibility and resistance profile, in early and late neonatal sepsis were compared between these periods.

Results- we had about 1367 blood culture studies between 1995 and 2004, were positive 220 (16%) and negative 1147 (84%). We isolated 28 (12.7%) microorganism to early neonatal sepsis, and 192 (87.3%) in the late neonatal sepsis. *S. coag. neg* were the most frequent agent isolated. The agents incidence was not modified, but in the case of *Pseudomonas spp.*, *S aureus* y *Enterococcus faecalis* increased two or three times in the second period. It's important to know that *Candida spp* is the second agent that cause neonatal sepsis. The antibiograms report and increased resistance for the conventional antibiotics. With enterobacterias, *K. pneumoniae* report less resistance in the antimicrobial profile. *Pseudomonas* presents an important reduction in their antimicrobial resistance to aminoglycoside and ceftazidime.

Conclusions- late neonatal sepsis is frequently and is caused by agents like *S. epidermidis*, *Candida spp.* y *Staphylococcus aureus*. It's important to know about sensibility and resistance in our hospital environment, and therefore the antibiotic precise use.

ANTECEDENTES

La sepsis neonatal continúa representando una causa importante de mortalidad y morbilidad; es quizás la inmadurez inmunológica característica del neonato uno de los principales motivos. En la actualidad, la sobrevivencia de recién nacidos cada vez más pequeños, la realización de procedimientos invasivos, con fines diagnósticos y terapéuticos, en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la virulencia de los gérmenes seleccionados por la presión de antisépticos y antibióticos han contribuido a que la sepsis neonatal no solamente no disminuya, sino que tenga tendencia a aumentar ⁽¹⁾.

En los Estados Unidos de América en los últimos 50 años no han existido cambios significativos en la frecuencia; y la incidencia global de sepsis neonatal esta entre 1 y 8 casos/1,000 recién nacidos vivos ⁽⁹⁾ cifra que se incrementa de 3 a 5 veces si se toma en cuenta sólo los recién nacidos de pretérmino.

En México, las infecciones durante el primer mes de vida constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad infantil, reportándose de 9 hasta 36 casos de sepsis neonatal por cada 100 egresos y la mortalidad varía del 23 al 65%. La frecuencia y la gravedad de la sepsis neonatal son mayores a menor peso y edad gestacional. ⁽³⁾

El término "septicemia" implica infección bacteriana diseminada, con sintomatología clínica y por lo menos un hemocultivo positivo tomado de una vena periférica. ^(2,4)

Se describen dos patrones de enfermedad, la de inicio temprano y la de inicio tardío⁽¹⁾; la sepsis de inicio temprano se presenta como una infección ^(2-5,6) multisistémica fulminante, durante los primeros 3 días de vida, habitualmente existe el antecedente de una o más complicaciones obstétricas. ⁽¹⁻⁶⁾ Las bacterias responsables de la sepsis de inicio temprano se adquieren por vía ascendente después de la ruptura prematura de membranas, o al paso por el canal del parto.

La sepsis de inicio tardío puede ocurrir tan temprano como a partir de los 4 días de vida extrauterina (4-6,8); el 73% es causada por gérmenes Gram positivos, seguidos de *Candida*, *Streptococcus beta hemolítico del grupo B* y otros gérmenes Gram negativos. La mortalidad es de un 10- 20%. (3, 8 ,10 ,12 ,13)

Algunos microorganismos pueden causar tanto sepsis de inicio temprano como sepsis de inicio tardío, tal es el caso de *Escherichia coli*, *Streptococcus beta hemolítico del grupo B* y *Listeria monocytogenes*, otros como *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeureuginosa* generalmente se asocian a sepsis de inicio tardío (2,7), los microorganismos varían en relación al país, al tipo de hospital, el uso de antibióticos y de una década a otra.

En México y otros países de Latinoamérica, los gérmenes predominantes son bacilos entéricos Gram negativo, principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Se conocen como factores predisponentes:

a) Prematurez y bajo peso al nacer son los factores de riesgo más importantes de infección.

b) Fiebre o infección en la madre se asocia a sepsis en un 15 - 20%.

c) Hijos de madres con corioamnioitis.

d) Un periodo expulsivo prolongado favorece la colonización del neonato con flora vaginal

materna, y los efectos del sufrimiento fetal, hipoxia y acidosis recrean las condiciones

propicias para el desarrollo de bacteremia y sepsis.

e) La hospitalización prolongada y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos

son factores importantes que contribuyen al desarrollo de sepsis neonatal tardía.

f) La falta del lavado de manos es un factor de riesgo mayor que el hecho de encontrar a

otro neonato infectado en la misma sala. (3,9)

Los agentes causales más comunes son:

Escherichia coli. Es una importante causa de sepsis neonatal, su incidencia aproximada es de 1-2/1000 nacimientos (9). En las infecciones neonatales de inicio temprano la fuente de *Escherichia coli* y otros patógenos Gram negativos suelen ser del tracto gastrointestinal y genitourinario materno. Los factores predisponentes del huésped en la infección neonatal por Gram negativos incluyen infección perinatal materna, bajo peso al nacer, ruptura prolongada de membranas y parto séptico o traumático. En las salas de terapia intensiva neonatal los sistemas sofisticados de apoyo ventilatorio, los procedimientos invasivos y uso frecuente de antibióticos permiten la proliferación y la selección de múltiples cepas de patógenos Gram negativos resistentes a los antibióticos y por lo tanto predisponen a los neonatos a la colonización y la infección. (11)

Listeria monocytogenes. Es difícil saber la verdadera incidencia de la listeriosis neonatal, pero en Estados Unidos se estima una tasa de 13/100 000 recién nacidos vivos.

Estafilococos coagulasa negativa, principalmente *S. epidermidis* produce bacteriemia en niños prematuros y con frecuencia causa infecciones de los dispositivos de acceso vascular. En años recientes se ha reconocido este germen como causa importante de bacteremia nosocomial. Los catéteres venosos centrales y la infusión con lípidos son factores de riesgo importante. (11)

Desde que Manroe y col. establecieron los valores normales de granulocitos en el neonato de término y prematuro, estos valores han servido para apoyar los procesos posible o probablemente infecciosos. Sin embargo dada la poca especificidad y sensibilidad de las determinaciones de laboratorio tomadas aisladamente, diversos autores han tratado de agrupar varias de estas pruebas en "Scores", el más conocido y citado es el de Philip: relación Inmaduros/Totales > 0.2, recuento de blancos <5,000/mm³, proteína C reactiva positiva, haptoglobina elevada, VSG > 15 mm/hr. Un Score mayor o igual a 2 es sugestivo de infección.

(1, 3, 5)

Lamentablemente, el valor predictivo positivo de una cifra leucocitaria fuera de los parámetros aceptados internacionalmente es muy bajo. El recuento y la fórmula leucocitaria inicial no se utilizan como único parámetro para decidir si deben administrarse antibióticos como tratamiento de un recién nacido asintomático con factores de riesgo para sepsis. (ii)

Los cultivos son imprescindibles para confirmar el diagnóstico; el hemocultivo positivo es el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal. Pese a ser el único dato de laboratorio que confirma la sospecha de sepsis neonatal, el porcentaje de positividad del hemocultivo es bajo, especialmente en nuestro medio; entre el 25 y 35% de los hemocultivos resulta positivo. Una sola muestra de sangre para hemocultivo detecta alrededor del 80% de las bacteremias, con 2 hemocultivos 90% y 3 muestras incrementan la positividad al 99%. (1)

La positividad de una muestra que contiene bacterias está en relación con la proporción adecuada de sangre/medio de cultivo y con el tamaño de la muestra. Según la evidencia de la literatura, el volumen mínimo aceptable sería de 0.5 a 1 ml. (1, 10)

Por otra parte, el urocultivo tiene escaso valor en el periodo neonatal inmediato pero puede ser muy importante en la sepsis de inicio tardío. (1)

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer los agentes etiológicos más frecuentes asociados a la presentación de sepsis neonatal y su resistencia a antibióticos en el Hospital Infantil Privado

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar los principales agentes causales en sepsis neonatal temprana.

Establecer los agentes causales más comunes en sepsis neonatal tardía.

Determinar los patrones de resistencia de los principales agentes causales en sepsis temprana y tardía.

JUSTIFICACIÓN y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es un intento de conocer cuales son los agentes etiológicos más frecuentes responsables de sepsis neonatal, de presentación temprana y tardía, en el servicio de neonatología del Hospital Infantil Privado y así poder implementar medidas preventivas que nos permitan disminuir la morbimortalidad asociada a ésta entidad.

Clasificación de la investigación

Tipo de estudio: Epidemiológico

Diseño del estudio: Transversal (retrospectivo, observacional y descriptivo)

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital Infantil Privado (HIP) es un hospital de tercer nivel de atención médica y de enseñanza e investigación. La unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del hospital cuenta con 20 camas (no censables). Los recién nacidos enfermos que ingresan al hospital provienen de otros centros de atención y la mayoría de ellos recibe antibióticos antes de ser atendidos en el HIP.

El estudio consistió en la revisión de todos los hemocultivos procesados durante el periodo de 1995 - 2004 en el laboratorio clínico del hospital. Se seleccionaron de estos, aquellos que fueron tomados de recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis neonatal. Posteriormente, los microorganismos aislados se clasificaron en dos grupos: agentes causales de sepsis neonatal temprana y los causales de sepsis neonatal tardía.

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal que no tuvieran confirmación microbiológica o la información completa en el expediente clínico.

Los datos que se requirieron para la investigación fueron: edad, sexo, tipo de sepsis neonatal (temprana o tardía), agentes causales y perfiles de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos. Las definiciones de las variables estudiadas se muestran en la tabla 1.

La información obtenida de los agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía fue analizada y comparada entre dos periodos 1995-1999 y 2000-2004, respectivamente. Los perfiles de sensibilidad y resistencia de los microorganismos causales tanto de sepsis neonatal temprana como tardía fueron comparados entre los periodos señalados, anteriormente. Se utilizó el Programa de Estadística para las Ciencias Sociales (The Statistical Package for the Social

Sciences [SPSS]; versión 11.0; CA, USA). Las variables cualitativas como sexo, tipo de agentes causales y perfiles de sensibilidad y resistencia de los microorganismos se expresaron en números y porcentajes y la variable

cuantitativa como edad fue expresada de acuerdo a su distribución y la prueba de Kolmogorov- Smirnov en mediana (Md) y límites Inter- Cuartiles (LIQ 25-75).

Tabla 1. Tipos de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	CATEGORÍA
Edad	Periodo que ha pasado desde el nacimiento, que se expresa en horas, días, meses o años.	Cuantitativa discreta	Días
Sexo	Clasificación de hombres o mujeres teniendo en cuenta numerosos criterios, características anatómicas y cromosómicas.	Cualitativa nominal.	Masculino Femenino
Agentes causales	Ser vivo que se relaciona estrechamente con el hombre, lo infecta y le produce daño	Cualitativa nominal	SCN, <i>Estafilococo aureus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococco</i> , <i>Pseudmonas</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Candida</i> spp.
Sepsis neonatal	Enfermedad infecciosa sistémica de etiología bacteriana que se manifiesta en el primer mes de VEU	Cualitativa nominal	Temprana Tardía
Perfiles de sensibilidad y resistencia a antimicrobianos	Susceptibilidad de los microorganismos a sobrevivir a una concentración de antibiótico específica, alcanzada in vivo.	Cualitativa nominal	Sensible Resistente

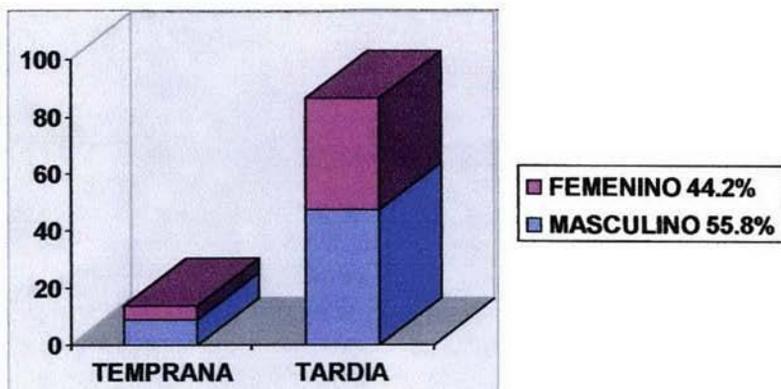
RESULTADOS

Se revisaron un total de 1367 hemocultivos procesados entre 1995 y 2004 en el HIP, de pacientes recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal; de los cuales 220 (16%) hemocultivos fueron positivos y 1147 (84%) negativos. Se aislaron 28 (12.7%) microorganismos en sepsis neonatal temprana y 192 (87.3%) microorganismos en sepsis neonatal tardía.

La mediana para la edad de los pacientes con diagnóstico de sepsis temprana (n=28 casos) fue 2.2 días (LIQ₂₅₋₇₅:2-3) mientras que la mediana para la edad en pacientes con diagnóstico de sepsis tardía (n=192 casos) fue 14 días (LIQ₂₅₋₇₅:8-23).

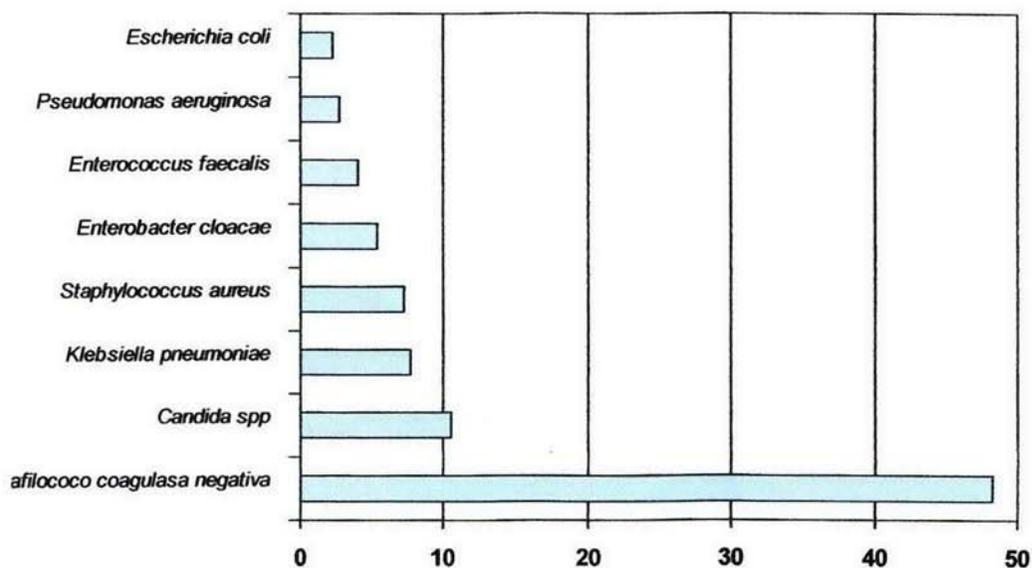
El 55.8% de los pacientes con sepsis neonatal fueron del sexo masculino y el 44.2% del sexo femenino. La distribución del sexo de acuerdo al tipo de sepsis neonatal se presenta más adelante (gráfica 1).

Gráfica 1 Distribución por sexo en sepsis neonatal temprana y tardía en el HIP 1995-2004



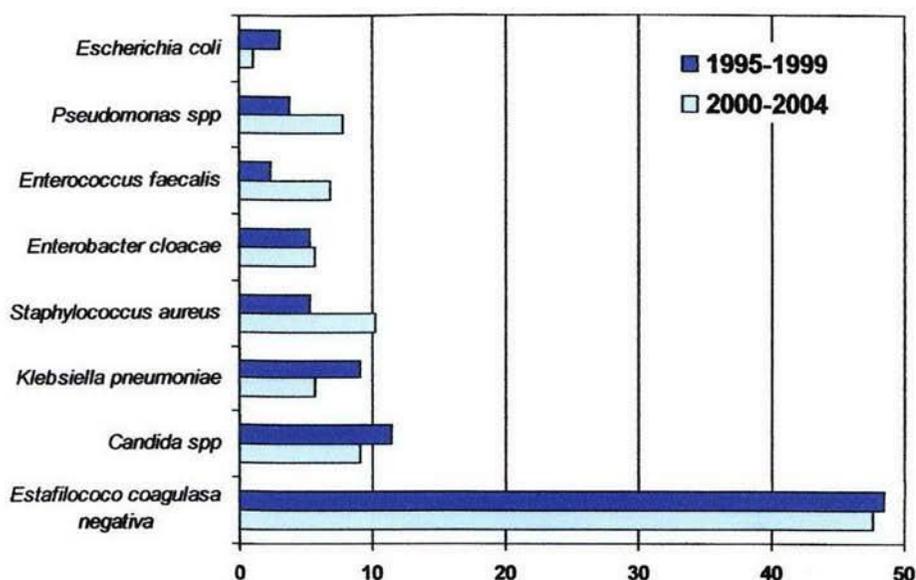
Durante el periodo del estudio de 10 años, el principal agente etiológico fue *Estafilococo coagulasa negativa* seguido de *Candida spp.* (Gráfica 2)

Gráfica 2. Frecuencia de microorganismos más comunes aislados en hemocultivos del Hospital Infantil Privado, 1995-2004.



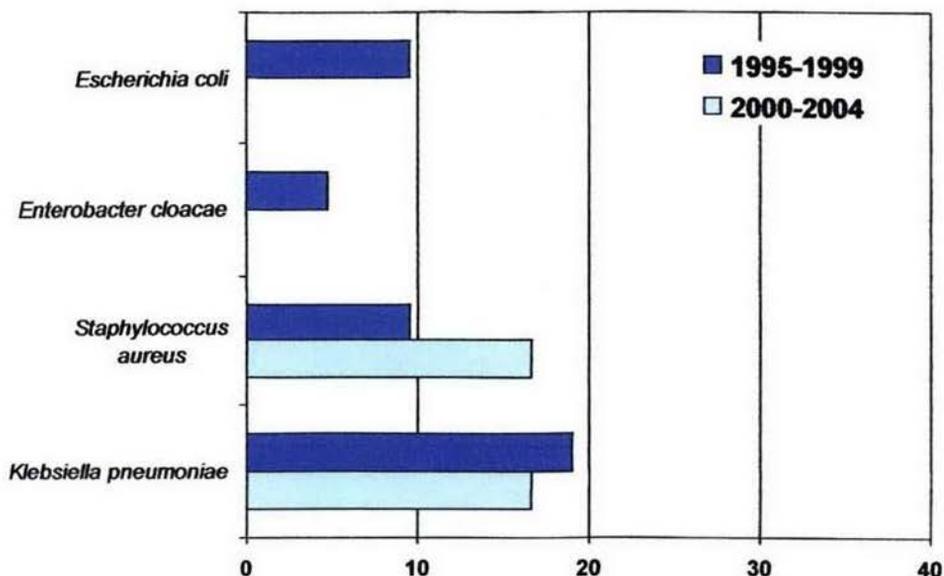
Al comparar los periodos, se observa que la ocurrencia de algunos agentes causales de sepsis neonatal no se modifico sin embargo el número de casos asociados a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* se duplico o triplico en el segundo periodo del análisis (Gráfica 3).

Gráfica 3. Frecuencia de microorganismos más comunes aislados en hemocultivos comparada entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004, Hospital Infantil Privado



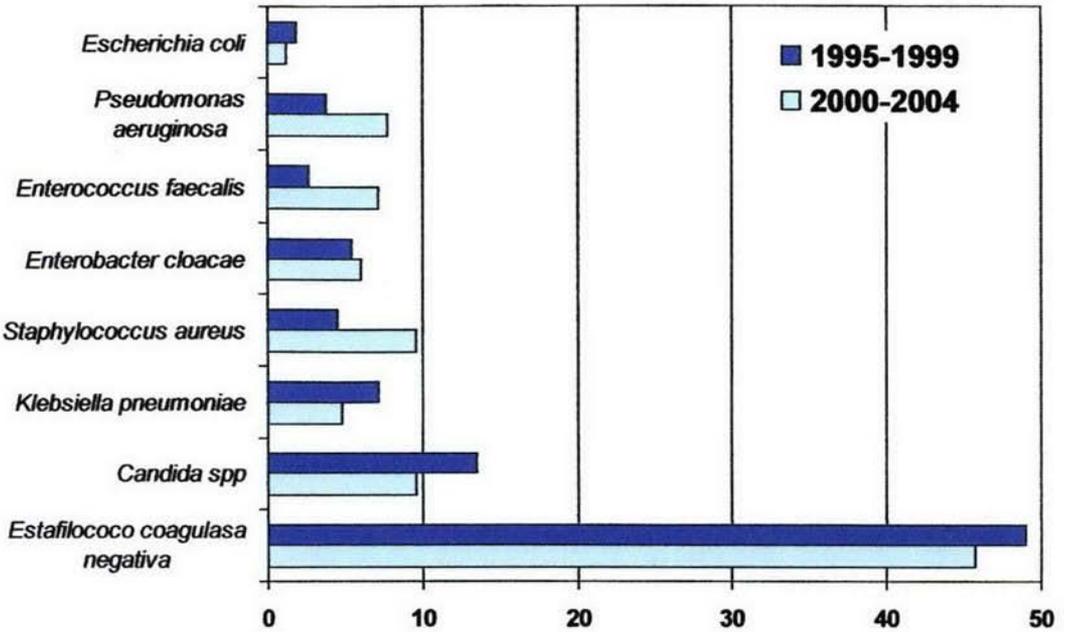
En el caso de sepsis neonatal temprana no se registraron nuevos casos de sepsis por *Escherichia coli* y *Enterobacter* en el segundo periodo. La frecuencia de casos por *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* fue similar en los últimos 5 años del estudio, sin embargo *Staphylococcus aureus* aumento progresivamente hasta un 7% de los casos para el 2004. (Gráfica 4)

Gráfica 4. Frecuencia de microorganismos más comunes aislados en sepsis temprana comparada entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004, Hospital Infantil Privado.



En la sepsis tardía, la frecuencia de casos por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* aumento, mientras que *Klebsiella pneumoniae* disminuyo en los últimos 5 años. Es importante señalar que *Candida spp* se encuentra entre los principales agentes causales sin embargo se observa una disminución en el número de casos en el segundo periodo del estudio tal como se muestra en la siguiente grafica (Gráfica 5).

Gráfica 5. Frecuencia de microorganismos más comunes aislados en sepsis tardía comparada entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004, Hospital Infantil Privado.



Perfiles de Resistencia:

Staphylococcus aureus

ANTIBIÓTICO (RESISTENCIA)	SEPSIS NEONATAL: TEMPRANA		SEPSIS NEONATAL: TARDÍA	
	1995-1999 (N=2)	2000-2004 (N=1)	1995-1999 (N=5)	2000-2004 (N=8)
	%	%	%	%
Amikacina	0	100	0	50
Ampicilina/sulbactam	0	100	0	50
Cefalotina	0	100	0	75
Cefotaxima				
Ceftriaxona				
Cefuroxima				
Dicloxacilina	0	100	0	50
Gentamicina	100	100	100	100
Piperacilina				
Ticarcilina	100			
Tobramicina				
Vancomicina	0	100	0	25

Klebsiella pneumoniae

ANTIBIÓTICO (RESISTENCIA)	SEPSIS NEONATAL: TEMPRANA		SEPSIS NEONATAL: TARDÍA	
	1995-1999 (N=4)	2000-2004 (N=8)	1995-1999 (N=1)	2000-2004 (N=4)
	%	%	%	%
Amikacina	100	0	100	75
Ampicilina/sulbactam	100			
Cefotaxima	0	0	50	50
Ceftazidima	25	0		0
Ceftriaxona				
Cefuroxima	100	0	100	75
Gentamicina	0	0	0	25
Piperacilina	100	100	100	100
Ticarcilina	100	0	100	75
Tobramicina	100	100	100	100

Enterococcus faecalis

ANTIBIÓTICO (RESISTENCIA)	SEPSIS NEONATAL: TEMPRANA		SEPSIS NEONATAL: TARDÍA	
	1995-1999 (N=0) %	2000-2004 (N=0) %	1995-1999 (N=3) %	2000-2004 (N=6) %
Amikacina	-	-	0	50
Ampicilina/sulbactam	-	-		
Gentamicina	-	-	0	50
Piperacilina	--	-	100	100
Ticarcilina	-	-	100	66
Tobramicina	-	-	0	100
Vancomicina	-	-	-	-

Enterobacter cloacae

Antibiótico (resistencia)	Sepsis neonatal: Temprana		Sepsis neonatal: Tardía	
	1995-1999 (N=1) %	2000-2004 (N=0) %	1995-1999 (N=6) %	2000-2004 (N=5) %
Amikacina	100	-	83	100
Cefotaxima	100	-	0	60
Ceftazidima	100	-	83	100
Ceftriaxona	100	-	83	60
Cefuroxima	100	-	100	100
Gentamicina	100	-	17	60
Piperacilina	100	-	83	100
Ticarcilina	100	-	83	100
Tobramicina	100	-	100	100

Pseudomonas spp.

ANTIBIÓTICO (RESISTENCIA)	SEPSIS NEONATAL: TEMPRANA		SEPSIS NEONATAL: TARDÍA	
	1995-1999 (N=0) %	2000-2004 (N=0) %	1995-1999 (N=5) %	2000-2004 (N=7) %
Amikacina	-	-	100	14.3
Ceftazidima	-	-	25	0
Gentamicina	-	-	20	14
Piperacilina	-	-	40	10
Ticarcilina	-	-	20	0
Tobramicina	-	-	20	57

DISCUSION

El estudio consistió en identificar los principales agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía durante los periodos 1995-1999 y 2000-2004 del Hospital Infantil Privado. El 16.1% (220/1367) de los estudios bacteriológicos procesados en el hospital fueron positivos; cifra similar a lo publicado por otros autores. Nalini y colaboradores reportaron que el 19.2% (588/3064 casos) de hemocultivos fueron positivos (15)

La incidencia de sepsis neonatal temprana fue de 8.1%, resultado que es similar a lo obtenido por Hensey que informa una incidencia del 12%; es probable que la menor incidencia en sepsis temprana este asociado a que el hospital no cuenta con una área de ginecoobstetricia por lo tanto todos los pacientes que ingresan son enviados de otras unidades hospitalarias o bien provienen de la comunidad.

El estudio muestra que el mayor número de casos ocurrieron en el sexo masculino, al igual que lo encontrado por Jiang con porcentajes similares y estadísticamente significativos (masculino 58.9% y femenino 41.1%, $p < 0.005$).
(14)

La colonización normal en los recién nacidos empieza durante el proceso del nacimiento, después de la ruptura de las membranas amnióticas y a través de los contactos subsecuentes con el ambiente. Muchos factores pueden influir en la adquisición de la flora neonatal como flora genital materna, tipo de alimentación del RN y personal en contacto directo con él, en este sentido, los principales microorganismos son los estafilococos (piel, mucosa del tracto respiratorio superior, cordón umbilical), lactobacilos, otros microorganismos anaerobios, y enterobacterias tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Enterococcus faecalis* (tracto gastrointestinal) Otros gérmenes comunes son *Candida albicans*

(tracto gastrointestinal, vagina y periné), *Staphylococcus aureus* (piel y mucosa superficial). (13)

Similar a lo que se informa en estudios internacionales, donde no existe diferencia significativa en la prevalencia de infecciones por agentes Gram positivos 45.3% y Gram negativos 49.9%, en éste estudio se encontró un 19.3% vs 19% respectivamente entre ambos grupos. Aunque existen reportes con mayor incidencia de gérmenes gramnegativos (58.5%), sobretodo en sepsis neonatal de presentación temprana (64.5%). En este estudio, la sepsis tardía representó el 87.2%, debido al sistema de referencia de pacientes. (13, 15)

En esta revisión el agente etiológico que se aisló con mayor frecuencia en hemocultivo fue Estafilococo coagulasa negativa en un 48.2%, al igual que lo que se reporta en la literatura internacional (9,12, 14), siendo *S. epidermidis* la especie más frecuente (77.8%) y la que más se asocia a infección (86.7%).

En éste estudio el aislamiento de estafilococo coagulasa negativa con manifestación clínica de sepsis representó el 19.3%. La frecuencia que se encontró en esta revisión, como agente de sepsis tardía, se debe en parte, a las características de la población de niños ingresados en la UCIN, tales como peso bajo al nacimiento y menor edad gestacional, así como a los procedimientos invasivos a los que son sometidos, con fines diagnósticos y terapéuticos; y a la estancia hospitalaria prolongada.

Otras especies de Estafilococo coagulasa negativo, incluyendo *S. hemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. hominis* y *S. xylosus* también se han reportado como agentes etiológicos de sepsis neonatal sin embargo desde el punto de vista estadístico no son significativos.

Staphylococcus aureus también representa una preocupación para el personal responsable de una unidad de cuidados intensivos neonatales en todo el

mundo. Las lesiones ocasionadas por procedimientos predisponen para la ocurrencia focal de lesiones, bacteremias, meningitis y neumonía (13), tanto de presentación temprana como tardía. Encontramos en el periodo comprendido entre 1995 - 1999 una incidencia del 4.5% mostrando un claro incremento en los últimos 5 años (9.6%), y ya muy cerca al 12.4% que se reporta en la literatura.(14) El principal transmisor es el personal del hospital y la contaminación ocurre normalmente a través de las manos.

El *Streptococcus beta hemolítico del Grupo B* , es el principal agente de sepsis neonatal temprana en Estados Unidos de América, (9, 14) sin embargo, en México solo se reportan casos aislados, representando en este estudio solamente el 2.3% de todos los casos.

Las bacterias gramnegativas, son causa de aproximadamente 19% de casos de sepsis nosocomial, estas infecciones son graves y tienen un alto índice de mortalidad. (13)

En éste estudio, probablemente por el tipo de población (nivel socioeconómico medio y alto), que lleva un control prenatal adecuado, aunado a la referencia de pacientes de otros hospitales la incidencia de sepsis temprana por estos gérmenes ha disminuido. Recientemente *Enterobacter* y *Enterococcus* se aíslan con mayor frecuencia. (11)

Por otro lado *Klebsiella pneumoniae* es responsable del 7.7% de los casos de sepsis, similar al 7.1% encontrado por Jiang; (14) en ésta revisión fue de 17.8% (Jiang- 3.6%) como agente responsable de sepsis temprana y 6% (Jiang- 8.2%) en presentación tardía. Ya que éste germen se encuentra relacionado de manera similar a las infecciones producidas por *E. coli*, tanto en factores de riesgo como formas de presentación. *K. oxytoca* representa un 1.8% de los casos, al igual que lo reporta Nalini en su estudio (1.3%). (15)

Pseudomonas aureuginosa es un agente importante en sepsis neonatal, debido a sus graves complicaciones y severidad del cuadro. En ésta revisión se

encontró en el 2.1% de los casos, menor al 5.7% reportado en la literatura y en esta revisión solamente como causa de sepsis tardía. A pesar de los esfuerzos realizados, encontramos un incremento en los últimos 5 años, ello se debe en parte, porque cada vez ingresan recién nacidos de menor peso y edad gestacional, que requieren de catéteres intravasculares, tubos torácicos o tubos endotraqueales, intervenciones quirúrgicas y tratamientos prolongados, por lo tanto es preciso implementar medidas preventivas como las emitidas por Mussi (13) quien sugiere que los circuitos del ventilador deben cambiarse cada 48 hrs, tratar las infecciones reales y no las colonizaciones.

A diferencia de lo reportado en la literatura mundial, en éste estudio se encontró disminución en la incidencia de candidiasis sistémica; de tal manera que para el periodo comprendido de 1994 -1999 la incidencia era del 11.4%, y para el segundo periodo de estudio representó solamente el 9.1% de los casos confirmados con hemocultivo positivo. La forma de presentación al igual que lo referido es exclusivamente tardía. (14)

Es importante conocer el tipo de germen causal de un evento de sepsis neonatal, así como la sensibilidad, para seleccionar el antibiótico específico para la bacteria identificada; se establece de manera inicial un tratamiento empírico de acuerdo al tipo de presentación, ampicilina/amikacina en sepsis neonatal temprana y dicloxacilina/amikacina ó vancomicina/cefotaxime de acuerdo a la gravedad del paciente en la sepsis neonatal tardía. (5, 16)

Staphylococcus aureus es agente frecuente de sepsis tardía, en ésta revisión se encontraron 3 casos de sepsis temprana por éste microorganismo y los antibiogramas reportaron una alta resistencia para dicloxacilina y vancomicina, a diferencia de la sensibilidad reportada para la sepsis tardía en donde la dicloxacilina, ampicilina y amikacina tienen una sensibilidad del 50% y la vancomicina del 25% (16).

En el caso de las enterobacterias, *Klebsiella pneumoniae* mostró menor resistencia en sus perfiles de sensibilidad para casos de presentación temprana, no así en sepsis neonatal tardía donde persiste un alto grado de resistencia, al igual que con *Enterococo* y *Enterobacter*. Esto quizá se deba al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro y falta de normatividad en la toma de hemocultivos antes de iniciar un tratamiento. (17)

Pseudomonas presenta un descenso importante en su resistencia antimicrobiana para aminoglucosidos y ceftazidima, atribuible a la disminución en el uso de éstos agentes por otros de mayor espectro por sospecha de sepsis grave por éste agente, tales como Carbapenems; regresando así al uso de antimicrobianos selectivos siendo esto clave para el buen pronóstico de los pacientes con sepsis neonatal.

CONCLUSIONES

En ésta revisión la sepsis de inicio tardío fue más frecuente. Los gémenes fueron *S. epidermidis*, *Candida spp.* y *Staphylococcus aureus*.

Es importante conocer los patrones de sensibilidad y resistencia en cada hospital donde se labore.

Sugerencias para el uso de Antibióticos:

- Siempre tomar cultivos antes de empezar antibióticos.
- Usar antibióticos de menor espectro posible.
- No tratamiento indiscriminado con Cefalosporinas de 3ra generación.
- Dejar de creer que una Prot. C reactiva +, es definitivamente sepsis.
- Si un hemocultivo es negativo en 2-3 días, es apropiado suspender los antibióticos. Tratar de no usarlos por periodos prolongados.
- Tratar la sepsis, y no a la colonización.
- Preferentemente mejorar las medidas de prevención nosocomiales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Celasco M. El sistema inmune del neonato. En: Sola A Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Editorial científica interamericana. Buenos Aires. 2001:716-769.
- 2.- Mustafa NM, McCracken JH, Jr Perinatal Bacterial Disease En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook infectious disease W.B Saunders Company, Philadelphia 1992: 891-924
- 3.- Mancilla RJ. Sepsis neonatal. En: Gómez GM, Danglot BC. Temas de actualidad sobre el recién nacido. Distribuidora y editora mexicana, 1997:219-241
- 4.- Klein OJ, Marcy MS. Bacterial Sepsis and Meningitis. En: Remington, JS, Klein JO. Infectious disease of the fetus and newborn infant, 4a ed. W.B Saunders Philadelphia, 1995:835-890.
- 5.- Sáez LX. Sepsis y choque séptico. En: González SN, Saltigeral SP. Infectología Neonatal. 1a. edición, México. Trillas, 1997: 29-45
- 6.- Siegel JD. Principles and practice of pediatrics. Jb Lippincot Piladelphia 1994: 516-25
- 7.- Stoll BJ, Gordan T, et al .Late onset sepsis in very low birth weight neonates: National institute of child health and human development neonatal research. Journal of pediatrics 1996; 29:63-71.
- 8.- Kliegman RM, Nelson WE. Tratado de Pediatría. Mc Graw-Hill, España, 1992:594-630.
- 9.- Guerina GN. Infecciones bacterianas y fúngicas En: Cloherty PJ, Stark RA. Manual de cuidados neonatales. 3ª. Edición. Masson 1999: 306-338.
- 10.- Gutiérrez JC, Yescas BG. Sepsis nosocomial asociada al uso de catéteres intravasculares en la etapa neonatal. Tesis. Instituto Nacional de Perinatología 2001
- 11.- Halsey P, Pickering M. Resúmenes de enfermedades infecciosas. Enfermedades infecciosas en pediatría. Red book 23ª ed. Panamericana 1996:194-203
- 12.- Cunha ML, Lopez CAM. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci Isolated from neonates. J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (4):279-88

- 13.- Mussi PM, Neonatal nosocomial infections. *J. Of Pediatr* 2001; 77 (1):S81-S96
14. Jia-Horng Jiang, Nan-Chang Chiu. Neonatal sepsis in the intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 301 – 306.
- 15.- Nalini Agnihotri, Neelam Kaistha, Varsha Gupta. Antimicrobial Susceptibility of Isolates from Neonatal Septicemia. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 57, 273-275, 2004.
- 16.- Levine JD. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics* 2003;112(2):104-111.
- 17.- Tullus K, Berglund B. Neonatal Sepsis: The Antibiotic Crisis *Indian Pediatrics* 2005; 42:9-13

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**