



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

**MOTIVOS DE CAMBIO EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO
ANTIMICROBIANO EN PACIENTES CON SEPSIS
NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DR. JOSÉ ÁNGEL MAGDALENO LARA
RESIDENTE DE LA ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA

TUTOR

DR. RAÚL VILLEGAS SILVA

MÉXICO, D.F.

JUNIO DE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

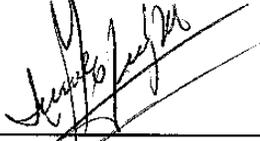
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO



DR. RAUL VILLEGAS SILVA.

PRESIDENTE



DRA. IRINA JUAREZ MUÑOZ

SECRETARIO



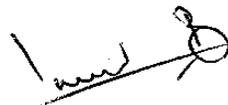
DRA. OLIVIA MADRIGAL MUÑOZ

VOCAL



DRA. VANESSA CAMPOS LOZADA

VOCAL



DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO

VOCAL

RESUMEN.

MOTIVOS DE CAMBIO EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO ANTIMICROBIANO EN PACIENTES CON SEPSIS NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Objetivo. Describir los principales motivos de cambio del esquema antimicrobianos que se inicio por sospecha de sepsis en la UCIN de CMN Siglo XXI.

Metodología. Tipo de Estudio. Transversal, descriptivo. De la base da datos de pacientes con infección intrahospitalaria, se realizó revisión del expediente clínico. Se registró los datos generales de los pacientes motivo de sospecha, esquema antimicrobiano empírico, evolución clínica, recuperación microbiológica, si hubo cambio en el esquema de antimicrobiano inicial, motivo de cambio y desenlace final del paciente.

Resultados. Se incluyeron 154 episodios de sospecha de sepsis y en 80 casos fue necesario el cambio de antimicrobiano y son el motivo del trabajo. El motivo de ingreso a UCIN es por complicaciones de ser pretérmino o que requerían de tratamiento quirúrgico. Con mediana de edad al ingreso de 10 días. De la edad gestacional la mediana fue de 33 semanas, con la del peso al ingreso 1883g. Hubo recuperación microbiológica en 30% de los casos de sospecha de sepsis. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los Staphylococcus El porcentaje de cambio de esquema antimicrobiano fue de 52.5%, encontrando la principal causa la mala respuesta clínica fue de 39.5%, sin tener identificación microbiológica. En 40% de los cambios se identificó un agente microbiológico específico. En 9% de los casos fue innecesario y en 4% por complicaciones asociadas.

Conclusiones. El esquema inicial de nuestro servicio en sospecha de sepsis es cefalotina-amikacina, que es útil de acuerdo a la bacteriología de la sala. El triple esquema de antibióticos usados en sepsis abdominal fue modificado en más del 70% de los casos.

Palabras Clave. Sepsis nosocomial; tratamiento; Antimicrobiano empírico.

AGRADECIMIENTOS.

A **Dios** te doy Gracias por iluminarme sin condiciones a pesar de mi vida imperfecta.

A mis padres: **Chemayo**, que siempre están allí con apoyo incondicional y siguen guiándome.

A mi esposa, **Lupita** por la lealtad constante y mis hijas, **Gloria y Gabriela**, demuestran la divinidad en la tierra, por ustedes valen la pena vivir.

A mi hermano **Gabriel**, mi amigo de mil batallas. **Mo y Citlalli**, con quienes tenemos deber moral de quererlos y guiarlos.

A mis tíos, **Elvira, Maria, Cristina, Enrique, José Alejandro, Marbel, Malena y Marco**, por enseñarme el sentido de pertenencia.

A mis **maestros**: quienes me dotaron enseñanza y virtudes en todo momento, moldeando el barro y puliendo imperfectos:

Al **Dr. Raúl Villegas Silva**, que creyó en mí desde el principio, gracias por su paciencia y sus enseñanzas. Señal que sabiduría y sencillez pueden estar juntos.

Al **Dr. José Vicente Estrada**, por la pasión a la neonatología, por aterrizarme a mi realidad y enseñarme a pensar.

A la **Dra. Olivia Madrigal**, por la sensatez y la paciencia en los momentos complicados.

A la **Dra. Carina Feria**, por instruirme el orden en las cosas.

Dra. **Vanesa Campos, Teresa Islas, Alfredo Ulloa y Heladia García** por el espíritu de residente eterno.

Al Dr **Leoncio Peregrino Bejarano**, por la aportación y colaboración en este proyecto

Laurita, lo más cercano al residente perfecto.

Doña Paz, Chimoltrufia y Pitufino, por el camino andado.

A todos mis amigos especiales, esos residentes de menor jerarquía, por el trabajo pesado y por la convivencia juntos. A las enfermeras, apoyo constante del médico, A los caídos.

A todos Gracias.....

DEDICATORIAS.

A todos esos angelitos que permitieron enseñarme mediante su enfermedad y sufrimiento. Que mejor recompensa los muchos que se recuperaron.

En especial a **Mateo y a Laila**, dos angelitos que están en el cielo, gracias por darme la oportunidad de contribuir a la mejora de su sufrimiento y que muy a pesar de las guardias pesadas, influyeron en mi, haciéndome despertar en la neonatología.

Y a todo a **los padres**, quienes al ver el sufrimiento de sus hijos, demostraron fortaleza hasta el final, muy a pesar de los pronósticos.

INDICE

	PÁGINA
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	14
HIPÓTESIS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
• Universo y muestra	
• Diseño del estudio	
• Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	
VARIABLES	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	29

1.- ANTECEDENTES.

El término de sepsis neonatal se utiliza para describir una enfermedad de origen infeccioso, que se presenta en los primeros 28 días de vida extrauterina, con manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica y con la presencia de un foco infeccioso demostrado.

Existen dos tipos de sepsis neonatal, que se distinguen por el tiempo de presentación y los agentes bacterianos, factores sobre los que se basan el abordaje diagnóstico y terapéutico ⁽¹⁾

1) Temprana. Es la que se presenta dentro de los primeros tres días de vida.

2) Tardía. La sepsis que se presenta después de los tres días hasta los 28 días de vida. Esta última se subdivide en sepsis comunitaria y nosocomial.

(1, 2, 3, 4,5)

Epidemiología. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en los países en vías de desarrollo nacen 126, 377,000 niños al año, de los cuales 20% presentarán infección neonatal; de éstos el 1% fallecerá. ^(6,7)

Las infecciones nosocomiales que se adquieren en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) representan entre el 10 y el 30% de los pacientes hospitalizados.

La frecuencia de sepsis neonatal en países desarrollados es de 1 a 8 casos por 1000 nacidos vivos, a diferencia de los que se encuentran en vías de desarrollo, que es de 21 casos por 1000 nacidos vivos. ^(1,4, 6,7)

Si la presentación de la sepsis es temprana, la frecuencia es de dos por mil nacidos vivos; si es tardía, se eleva de 8 por 1000. La letalidad en la primera es del 40 a 50%; disminuye entre 5 a 25% la segunda. En los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (menor a 1500g) la frecuencia se incrementa a 300 por cada 1,000 nacidos vivos.

En México, la morbilidad es de 15 a 30 por cada 1,000 nacidos vivos y la mortalidad oscila del 25 a 30%. Los agentes causales mas frecuentes de la sepsis nosocomial fueron los cocos grampositivos, en particular el *Estafilococo coagulasa negativo*. ^(2, 6,7)

La sepsis tardía, generalmente es secundaria a una infección nosocomial; la principal es la bacteriemia asociada al uso de catéteres, la neumonía asociada

al ventilador, la infección de heridas quirúrgicas y la infección de vías urinarias.
(2, 4, 7,8)

Es mas frecuente en los recién nacidos de bajo peso, hasta en un 50% en niños con menos de 1500 g, por su condición inmunológica, por una estancia intrahospitalaria prolongada, por mayor número de procedimientos invasivos, como accesos vasculares o colocación de sondas pleurales. También los neonatos con malformaciones congénitas que requieren intervenciones quirúrgicas, nutrición parenteral, colocación de prótesis, entre otros factores, tienen mayor riesgo de padecer sepsis. (4, 5, 6, 8,9)

Aunque el proceso de enfermedad infecciosa es complejo se han identificado varios factores que son determinantes en el pronóstico como son: tipo de microorganismo, su localización y las características del huésped.

- A menor edad gestacional, hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones. (12,13)

Otras consideraciones que hacen vulnerable al neonato para padecer sepsis:

.Malformaciones congénitas.

.Ayuno prolongado.

.No administración de leche humana.

.Colonización con flora nosocomial.

.Uso de otros fármacos: Inhibidores de histamina 2.

Factores extrínsecos:

.Procedimientos invasivos.

.Uso inadecuados de las medidas universales de control de infecciones.

.Uso inadecuado de antimicrobianos.

.Uso de esteroides.

.Contaminación del cunero o del instrumental (1,5, 12,13)

Tipo de microorganismo: Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo de estudio: en EUA y Europa se ha reportado a *Streptococo del grupo B* y *Escherichia coli* como los principales. En los últimos años, los estudios mencionan al predominio de *Estafilococo coagulasa negativa*, entre las 30 especies reconocidas, *Estafilococo epidermidis*, clínicamente es el mas

importante para los neonatos. La experiencia indica que estas bacterias son responsables de alrededor de 10 a 27% de todos los casos de las terapias neonatales, pero puede representar hasta el 55% de los casos de sepsis de inicio tardío en neonatos con muy bajo peso al nacer.

En países en desarrollo los Gramnegativos constituyen la causa más frecuente; microorganismos que resaltan la alta resistencia a antimicrobianos y la mortalidad elevada, con una tasa de mortalidad alrededor del 40% ^(5,12, 13,14)

La incidencia de candidemia en las terapias neonatales esta creciendo. Se ha documentado en unidades de Estados Unidos la tasa de candidemia aumentó mas de 11 veces en un periodo de 15 años entre 1981 y1995. Hasta un 10% de los neonatos con bajo peso al nacer tienen Sepsis micótica, la mayoría de las especies son asociados a *Candida albicans*

Tratamiento. La elección del antimicrobiano es siempre empírica, ya que los resultados de los cultivos los tendríamos en 72 horas, por lo que la selección se basa en la epidemiología de la unidad, foco infeccioso demostrado, tratamientos previos, participación o no del sistema nervioso central, entre otros factores. El tratamiento adecuado por lo general en este padecimiento se sigue por diez a 14 días, para evitar recaídas y emergencia de cepas bacterianas resistentes. Cuando se logra recuperar algún microorganismo en los diferentes cultivos se puede cambiar el tratamiento para hacerlo más específico, con un solo fármaco o dos pero con un espectro más apropiado. Otros métodos de diagnóstico indirectos también son de utilidad en las decisiones de tratamiento, como son inmunofluorescencia para *clamydia*, buffy coat para *candida*, conglutinación para *Streptococo*, serología específica, y otros muchos. Con estas pruebas también se modifica el tratamiento empírico. Sin embargo como la frecuencia de recuperación microbiológica es de solo un 20 a 40% de los casos existe una gran posibilidad de no tener agente etiológico demostrado y en base a la evolución clínica después de un tiempo de 48 a 72 horas, si los datos clínicos que hicieron sospechar la sepsis, persisten o peor aún aumentan se modifican los medicamentos usados a otros que puedan ser activos contra agentes etiológicos menos frecuentes o por posibilidades de resistencia a los antimicrobianos. Frecuentemente cuando el diagnóstico se presenta con bases clínicas inespecíficas, los resultados de evaluación son más difíciles de realizar y los cambios se dan con mayor frecuencia. Otros motivos de cambio son la

presencia de complicaciones específicas que pueden hacer pensar con cierta seguridad que el agente causal es diferente o que la actividad del fármaco no será de utilidad, como es la presencia de endoftalmítis, endocarditis, empiema, que por ser sitios de mala penetración de algunos antibióticos debe buscarse el de mayor beneficio documentado en la literatura, con o sin aislamiento microbiológico. Otras complicaciones que pueden obligar a cambiar el tratamiento sería la presencia de lesiones o disfunción de algún órgano específico que pueda ser una contraindicación para el uso de algunos fármacos, como puede ser la insuficiencia renal y uso de aminoglucósidos o anfotericina; la hiperbilirrubinemia en el uso de alguna cefalosporina de tercera generación; la presencia de crisis convulsivas y uso de imipenem, en el cual se recomienda usar otro carbapenémico.

Cuando el grupo médico después de unas horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano considera que los datos clínicos no son sugestivos de sepsis, debe suspenderse el tratamiento innecesario. Sin embargo es frecuente que, por diferentes clínicos, que cuidan al mismo paciente, existan diferencias de criterio en la interpretación de los datos clínicos y se modifiquen los tratamientos en forma pronta o sin los tiempos apropiados para evaluar la respuesta a un esquema, esto último es probable que sea lo más frecuente en diferentes unidades de atención de los recién nacidos, lo que puede provocar selección de cepas bacterianas resistentes a los antimicrobianos usados y aún en forma cruzada con otros de estructura química similar, con la posibilidad de quedar colonizando el niño, en tubo digestivo o piel y que después a través de las manos del personal médico o enfermería pasen a otros niños y puedan ocasionar infecciones graves.

Todos estos posibles cambios de fármacos usados en el tratamiento empírico deben ser analizados cuidadosamente y evaluar la utilidad de los antimicrobianos que se consideran como de primera elección en cada unidad médica, que puede ser un dato de cambio en la epidemiología, en la resistencia microbiológica o que las conductas terapéuticas del grupo médico sean inadecuadas.^(14, 18-22)

En un esfuerzo por ayudar al equipo médico a enfrentar la problemática de la resistencia bacteriana, en el 2002, el Centro para el Control de Enfermedades (Center for Disease Control, CDC) elaboró un listado de recomendaciones para

prevenir la resistencia antibacteriana y aunque está dirigida a adultos hospitalizados, bien puede aplicarse en los pacientes recién nacidos.

Estos son:

Prevenir infección:

1. Retiro oportuno de catéteres.
2. Diagnóstico efectivo y tratamiento de la infección:
3. Dirigido al patógeno.
4. Acercarse a los expertos (interconsulta)
5. Uso racional de antimicrobianos.
6. Control de antibióticos
7. Uso de datos epidemiológicos locales.
8. Tratar la infección, no la contaminación.
9. Tratar la infección, no la colonización.
10. Saber cuando decir "no" a la vancomicina.
11. Suspender el tratamiento cuando la infección cedió o es poco probable su existencia.
12. Aislar el patógeno.
13. Romper las cadenas de contagio.⁽²³⁾

En nuestra UCIN siempre se cuenta con el apoyo de un grupo de infectólogos, y un comité de infecciones, que identifica a los casos que requieren esquema de antibióticos y participan en la decisión del uso de un esquema u otro, el laboratorio de bacteriología tiene técnicas apropiadas y formas de manejo de las muestras que nos orientan al agente etiológico desde las primeras 24 horas de toma del cultivo.

2.-JUSTIFICACION.

En los pacientes con sepsis nosocomial, la tasa de complicaciones, estancia en el hospital y mortalidad son elevadas, variando esta última entre 21 y 54% según distintas series. Uno de los puntos esenciales en el abordaje terapéutico de estos pacientes es la elección del esquema antimicrobiano empírico, ya que el inicio de un esquema inadecuado se asocia con elevado riesgo de complicaciones y muerte.

El esquema de tratamiento en sospecha de sepsis se debe modificar de acuerdo a la respuesta clínica, bacteriológica, epidemiología y otros motivos, pero principalmente con la evolución del paciente. Por lo tanto es necesario tener información de las causas que hacen necesarios los cambios. De acuerdo a estos resultados, es posible que se identifique que algunos de estos cambios son por falla de antibióticos a los gérmenes frecuentes, cambios en epidemiología o conductas de tratamiento inadecuadas por el grupo médico por lo que se podrá permitir estrategias terapéuticas diferentes en el servicio, mas tempranas y mas eficientes, lo que podrá disminuir el uso de antimicrobianos innecesarios con el consiguiente costo epidemiológico y económico.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ya que el tratamiento inicial de un paciente que se sospecha sepsis esta relacionado con la epidemiología de la UCIN, con el tipo de infección y órganos afectados por ese mismo proceso, los cambios que sean necesarios realizar por falla en el esquema inicial deben ser lo más apropiado posible, por las consecuencias epidemiológicas en la bacteriología, de complicación del paciente y costos en la atención. Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles fueron los principales motivos de cambio del esquema antimicrobianos que se inicio por sospecha de sepsis en la UCIN de CMN Siglo XXI?

4.-OBJETIVO.

GENERAL

Determinar los principales motivos de cambio en el esquema antimicrobiano inicial en pacientes que se sospecha sepsis nosocomial.

5.-PACIENTES Y MÉTODOS.

Lugar del estudio: El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido del primero de mayo del 2008 al 31 de enero del 2009.

La UCIN cuenta con 24 cunas para pacientes en terapia intensiva donde se atienden pacientes con enfermedades de tercer nivel con resolución médica y/o quirúrgica referidos de hospitales de la zona sur de la ciudad de México y de otros estados de la República (Guerrero, Chiapas, Querétaro y Morelos) Se reciben de 300 a 350 ingresos por año, de los cuáles un 70% se sospechó sepsis en algún momento de su estancia.

El infectólogo a cargo de los pacientes de la UCIN lleva un registro pormenorizado de los casos que se sospecha infección y que se inicia tratamiento antimicrobiano, de las características clínicas en momento de sospecha, así como el apoyo de exámenes de laboratorio y cultivos.

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal.

Universo y muestra:

- Universo: Pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).
- Muestra. Neonatos que ingresaron a la UCIN en el periodo de estudio y se inició esquema antimicrobiano empírico como tratamiento para sepsis neonatal.

Criterios de inclusión:

- Todo paciente que inicie esquema antimicrobiano empírico por sepsis nosocomial

Criterios de exclusión.

- Pacientes catalogados como sepsis que provengan con tratamiento empírico antimicrobiano de otro hospital general de zona.

Criterios de eliminación

- Paciente con expediente que no contenga la información completa

6.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1. Se seleccionaron a todos los pacientes que estando internados por más de 72 horas en la UCIN desarrollen datos de sepsis durante el periodo de estudio se inició un tratamiento con antimicrobianos.

2. Se tomaron los pacientes que había captado el Infectólogo de la UCIN, como infección nosocomial y tenía registro del paciente.

3. Se complemento la información por medio del expediente clínico en cada caso.

4. Se consideró a estos pacientes desde el primer día de tratamiento antimicrobiano hasta su término o modificación.

5. Se registró la condición clínica inicial del paciente, según el reporte de notas médicas y el registro de signos vitales de la hoja de terapia intensiva.

6. Se consideró cambio en el esquema de antimicrobianos cuando exista un motivo para modificar o suspender el esquema inicial de tratamiento antimicrobiano. Se clasificó en los siguientes grupos:

- Mala respuesta clínica
- Por aislamiento de agente microbiológico específico.
- Por complicación agregada o focalización.
- Innecesario.
- Misceláneo.

7. En caso de que el tratamiento antimicrobiano se continuó sin modificaciones por más de 7 días se consideró como esquema completo.

8. En todos los pacientes se registró si existió recuperación de germen o no

9. En caso de cambio de esquema antimicrobiano se registró si fue necesario otros cambios y los motivos de ellos.

10. Cuando después de un tratamiento antimicrobiano completo se sospecha otro cuadro de infección sistémica se consideró como un evento independiente.

11. El registro de los pacientes se realizó en hojas específicas por el tesista y tomando los datos del expediente clínico. Posteriormente se vació a una base de datos elaborado para SPSS.

7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Análisis descriptivo. Se calcularon frecuencias y porcentajes, mediante frecuencias simples con sus medidas de dispersión.

El proyecto fue aprobado por el **Comité Nacional de Investigación Científica** con el número **2009-785-025**

8.-FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Fue un estudio factible ya que la población que ingresó a la UCIN del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI desarrollaron en algún momento de su estancia sepsis nosocomial y requirieron manejo antimicrobiano empírico en la mayoría de los casos, como parte de tratamiento de su enfermedad.

Esta de acuerdo a la ley general de salud y al reglamento de investigación de la institución como un trabajo con riesgo mínimo.

**9.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.
VARIABLES.**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	ESCALA DE MEDICIÓN
Esquema antimicrobiano empírico	Esquema antimicrobiano elegido como esquema inicial ante sospecha de sepsis nosocomial independiente de cual (es) se usaron.	Nominal
Cambio del esquema antimicrobiano empírico	<p>Cualquier cambio o suspensión de los antimicrobianos por alguno de los siguientes motivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mala respuesta clínica. Cuando de acuerdo con los datos clínicos del paciente y antes de terminar su esquema de antimicrobianos inicial se deciden cambios y sin haber recuperación microbiológica o evidencia de una infección específica, por algún otro método de diagnóstico. 2. Aislamiento de agente microbiológico específico: Identificación de agente etiológico en cultivos de sangre u otras secreciones y que no se considere susceptible a los medicamentos usados inicialmente, o con alto riesgo de desarrollar resistencia. O por la evidencia de alguna otra prueba indirecta de la presencia de agente etiológico específico. 3. Por presencia de complicación agregada: en algún órgano específico que modifique el criterio inicial de evaluación de la sepsis. Ej meningoencefalitis, neumonía, insuficiencia renal aguda, crisis convulsivas, etc. 4. Tratamiento innecesario Cuando las condiciones clínicas del paciente no son suficientes para sospechar infección sistémica a menos de 48 horas 	Cualitativa nominal.

	<p>de iniciado el tratamiento y el grupo médico decide la suspensión de los fármacos usados.</p> <p>5. Miscelánea. Por otra causa no descrita</p> <p>En todos los casos se considera la opinión registrada en el expediente clínico de los médicos tratantes y/o la evidencia documental de los resultados de pruebas paraclínicas.</p>	
Aislamiento microbiológico	El reporte del o los agente microbiológicos que reporte el personal de laboratorio clínico de los hemocultivos o de los líquidos que deberían ser estériles	Cualitativa nominal
Otras pruebas de diagnóstico etiológico	<p>Son pruebas específicas en busca de agentes microbiológicos específicos, para fines de este trabajo son:</p> <p>Buffy coat: prueba de inmunofluorescencia realizada en los leucocitos del paciente que se sospecha infección y como búsqueda de infección por <i>candida</i> spp.</p> <p>Serología: que es medir los niveles específicos contra algún agente como puede ser <i>citomegalovirus</i>, <i>herpes</i> y otros.</p>	
Sexo	Conjunto caracteres, anatómicos fisiológicos que distinguen al hombre de la mujer.	Cualitativa nominal Dicotómica:
Edad Gestacional.	Tiempo en semanas que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que se sospecho el evento de sepsis.	Cuantitativa discreta (Semanas)
Edad de ingreso	Intervalo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso	Cuantitativa discreta
Peso al nacer	Peso en gramos referido en la nota de envío o en la historia clínica	Cuantitativa continua (gramos)

Días de hospitalización	Periodo en días de hospitalización en el momento de la sospecha de sepsis.	Cuantitativa De intervalo
Días de tratamiento antimicrobiano empírico.	Periodo en días desde el inicio hasta el cambio esquema antimicrobiano.	Cuantitativa
Tratamiento antimicrobiano completo	Cuando los fármacos usados como inicio en la sospecha de sepsis, se continuaron por lo menos 7 días sin cambios, dependiendo del germen aislado.	Cualitativa, dicotomía, si o no

10.- RESULTADOS.

Características de los pacientes

En un periodo de 9 meses, se incluyeron 154 eventos catalogados como sospecha de sepsis nosocomial, en quienes se inició tratamiento con esquema antimicrobiano empírico. De estos en 50.6% de los casos se modificó el tratamiento con antimicrobianos inicial y que es el grupo de pacientes que se estudio.

De los 154 casos que se sospecho sepsis, son 86 (51%) que corresponden al género masculino. La mediana de edad postnatal de 10 días, con variación de 0 a 90 días y que corresponde a el tiempo de estancia en unidad de envío. La mediana de edad gestacional a su ingreso fue de 33 semanas, con una variación de 25 a 40. (**Tabla 1**)

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad de base, motivo por lo que ingresaron los pacientes, están relacionados principalmente a la baja edad gestacional, como la persistencia de conducto arterioso (PCA) y enterocolitis necrosante (ECN). Otros motivos importantes son las cardiopatías congénitas y otras patologías de niños de término, que requieren de tratamiento quirúrgico. (**Tabla 2**).

Recuperación microbiológica.

Los agente microbiológicos recuperados en los cultivos de sangre y LCR tomados antes del inicio de antibióticos en el paciente con sospecha de sepsis fueron cocos gram positivos, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus* casi en la mitad de los casos. Le siguen en frecuencia los Gram negativos fermentadores en aproximadamente 37% de los casos, pseudomonas en 8.5% y *candida spp* en 3.4%. La participación polimicrobiana fue de 8% (3 eventos) aislándose mas de 2 gérmenes (**Tabla 3**)

Esquemas antimicrobianos.

El esquema antimicrobiano empírico más empleado fue cefalotina y amikacina, en un 40% de los casos, que es el esquema de elección en la UCIN cuando se sospecha sepsis nosocomial, por las características epidemiológicas ya estudiadas en el servicio.

Otros esquemas usados se relacionaron al problema principal del paciente como es una sepsis de origen intestinal, por enterocolitis necrosante o

sospecha de otro foco infeccioso específico desde un principio (10%), como es endocarditis o infección de herida quirúrgica o neumonía como origen de la sepsis.

Otros esquemas de menor frecuencia usados en casos especiales en comunicación con los diferentes médicos a cargo de cada paciente. **(Tabla 4)**

Motivos de Cambio.

El porcentaje de cambio de esquema antimicrobiano inicial fue de 51.9% (80/154), de los casos de sospecha de sepsis nosocomial, con esquema de tratamiento completo en 48.1% de los casos.

La causa principal de los cambios en los 80 pacientes fue por mala respuesta clínica, sin encontrar agente microbiológico demostrado en 37 pacientes que corresponde a 46.5% de los casos. Por el tipo de agente microbiológico identificado se modificó el esquema inicial en 32 casos, que es el 40% de los cambios. Se consideró innecesarios los antimicrobianos en 7 casos (9%), por complicaciones agregadas solo en 3 pacientes (4%) y finalmente un cambio por falta de surtimiento de un fármaco específico en ese momento. **(Tabla 4).**

En el 48.1% (74/154) de los casos estudiados no fue necesario el cambio de fármacos iniciales y tuvo resolución su cuadro de sepsis aún sin aislamiento microbiológico.

Esquema de antimicrobianos.

El esquema que tuvo más cambios fue el de cefotaxima-amikacina-metronidazol en 75% de los casos en que se usó, seguido del esquema más frecuentemente usado que es la cefalotina-amikacina con 46%, similar a la frecuencia de cambios al esquema cefotaxima-amikacina con 40 % de los casos. En cambio en los esquemas que se emplearon en forma aislada, la frecuencia de cambio fue hasta 60% de los casos. **(Tabla 5).**

Durante el periodo de estudio, el número de pacientes que ingresaron a la UCIN fue de 371, con 45 defunciones, de los cuales fueron atribuidas por Sepsis 27 casos y de estos 7 tuvieron aislamientos, hallando a la ependimitis como el diagnóstico de egreso más frecuente con 3 casos, un caso para *Staphylococcus* y dos casos por *E coli*. Le siguen tres casos de Enterocolitis necrosante, un caso por endocarditis micótica por gram positivos.

11.- DISCUSIÓN.

En nuestra unidad que es una UCIN de referencia, recibimos pacientes que requieren de tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos como puede observarse en los diagnósticos de ingreso, con tiempos de estancia en las otras unidades prolongados y por la experiencia obtenida de la encuesta de antibióticos usada en otras unidades sabemos que hasta 75% de los casos han usado uno o más esquemas de antibióticos en esas estancias ⁽²⁴⁾. En estos pacientes en ocasiones es difícil la decisión de esquemas antimicrobianos cuando se sospecha sepsis nosocomial, sin embargo el criterio de tratamiento en el servicio se basa en la bacteriología identificada en años anteriores, así como el patrón de resistencia y que se corroboró en nuestro estudio la frecuencia de aislamiento bacteriológico, con predominio de los cocos gram positivos, básicamente *Staphylococcus*, siendo sensibles a este esquema antibiótico de cefalotina-amikacina, como se demostró en un trabajo realizado en nuestra misma unidad previamente ⁽²⁵⁾. Aunque en la mitad de los casos fue necesario el cambio, no necesariamente es una falla terapéutica, ya que por el solo aislamiento de *Klebsiella* en nuestra unidad consideramos necesario el modificar a carbapenem, por la adecuada sensibilidad que se ha documentado en el laboratorio clínico en los últimos años, así como evitar la aparición de cepas BLEES positivas. Lo mismo sucede con el aislamiento de no fermentadores, casos en los que se utilizan esquemas específicos antipseudomonas sin considerar el tratamiento inicial, para evitar una posible resistencia antimicrobiana por las características de adaptación de estos gérmenes. A pesar de que la evolución clínica fuese buena, con estos aislamientos microbiológicos se prefiere el cambio por las consecuencias en el caso y la epidemiología de la UCIN. También se debe considerar los mismos argumentos en el aislamiento de *Enterococo* y *candida* spp, en los cuales el esquema de cefalotina-amikacina, si se considera como una falla terapéutica. Nos llama la atención la frecuencia de cambios en el esquema de amikacina-metronidazol-cefotaxima, que es iniciado específicamente en sepsis de inicio intraabdominal, por lesión de intestino, para cobertura de gram negativos y anaerobios, por lo que es posible que deba modificarse este esquema inicial por un carbapenem como monoterapia en estos casos y considerar los

resultados posteriores ya que puede obtenerse la misma posible cobertura antimicrobiana con estos fármacos.

Existió una baja frecuencia de suspensión de esquemas empíricos por complicaciones asociadas y también por no considerarse necesarios, esto se consideró principalmente cuando el tratamiento fue iniciado por las condiciones del paciente y después de modificar su estado hemodinámico, temperatura y otros problemas metabólicos se le encuentra en buenas condiciones al paciente en menos de 24 horas, por lo que no se puede considerar como beneficio del antimicrobiano usado por lo que debe suspenderse en acuerdo de grupo, pero siempre tratar de evitar tiempos prolongados de antimicrobianos como se refieren en las normas del CDC para evitar la resistencia antimicrobiana.^(12, 14, 25)

La alta frecuencia de cambios cuando el esquema inicial incluía a una cefalosporina de tercera generación, específicamente cefotaxima, puede ser explicada en los casos de aislamiento bacteriológico en los cultivos de *Klebsiella*, segundo microorganismo en frecuencia de aislamiento en nuestra serie como agente microbiológico individual, se utiliza como se mencionó previamente los carbapenémico y en caso de aislamiento de *Staphylococcus* se considera otros agentes más útiles, sin que sea considerado la condición clínica del paciente.

Los aislamientos microbiológicos en la mayoría de nuestros casos, gracias a la participación de los infectólogos de nuestra unidad y del laboratorio de bacteriología, se pueden identificar parcialmente desde las 48 horas de haberse efectuado, lo que frecuentemente es un periodo menor al que se dejaría en evolución para evaluar respuesta clínica, las decisiones son tomadas más rápidamente.

La frecuencia de uso de vancomicina como tratamiento empírico es baja por el control que tenemos en su uso y al parecer la modificación a este esquema se requirió en pocos casos, quiere decir que su uso es en casos selectos.

Con el uso de cefalosporinas de primera generación como la cefalotina, en nuestro esquema principal para tratar una sospecha de sepsis, tiene poca posibilidad de producir una selección bacteriológica con cepas BLESS positivas, por lo que se ha considerado continuar con este esquema, asociado a aminoglucósidos, que hace algunos años, en nuestra unidad teníamos una

alta resistencia de los *Staphylococcus* aislados en hemocultivos, para dicloxacilina, que era el fármaco usado previamente y que fue modificado por lo encontrado en el aislamiento microbiológico en ese tiempo y a un análisis similar al que ahora realizamos⁽²⁵⁾.

En un trabajo realizado en nuestra unidad y aún no publicado, con fines de conocer los factores de riesgo para colonización por *candida* spp, encontramos una alta frecuencia de carbapenémico en los pacientes que ingresaban al servicio, con promedio de 10 días de vida, y que resulto un factor de riesgo para la colonización micótica, lo que es realmente preocupante, ya que en cortos tiempos de vida se utilicen estos y otros antimicrobianos de espectro muy amplio.⁽²⁷⁾

El tratamiento inadecuado de las bacteriemias ha sido reportado en diferentes estudios con variación entre 40 y 85% de los casos, lo que se ha considerado como un factor que lleva a una mortalidad elevada.⁽²⁶⁾

El presente estudio tiene limitaciones importantes, por ser un estudio transversal, en el cual no es posible hacer un análisis causal definitivo de los cambios, sin embargo necesario como la exploración inicial al considerar los esquemas de antibiótico que usamos más frecuentemente en el servicio y las consecuencias de falla en un manejo. Siempre es posible, en pacientes con sepsis, que a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado, se presenten complicaciones graves con falla orgánica múltiple, choque y muerte del paciente.

También será útil para plantear un posible cambio del esquema antimicrobiano inicial en los casos de sepsis de inicio abdominal, para un solo fármaco del grupo de carbapenémico, si es considerado en el grupo de médicos tratantes, como válida esta conclusión.

Y por último es posible reforzar la idea de suspender los más tempranamente posible los tratamientos con antimicrobianos en los cuales no se encuentre fundamento en el inicio o bien que la evolución clínica sea muy favorable en el primero o segundo día de tratamiento y no pueda considerarse como el motivo de la mejoría.

Nos queda una serie de preguntas que plantearnos después de realizado el presente trabajo y que seguramente será motivo de estudios de más fuerza metodológica para las conclusiones definitivas.

12.-CONCLUSIONES.

- 1) Cefalotina-amikacina sigue siendo un tratamiento útil en la mayoría de los casos de sospecha de sepsis en nuestro servicio, por los resultados bacteriológicos encontrados y por la respuesta clínica.
- 2) La falla terapéutica de este esquema esta relacionada a falta de recuperación microbiológica en un paciente gravemente enfermo.
- 3) Es necesario mantener un estudio similar en forma periódica y seguir conociendo las modificaciones que se requieren hacer y asociarlas a la información que se obtiene cada año sobre la frecuencia de resistencia antimicrobiana.
- 4) La frecuencia de cambios en el esquema de cefotaxima-amikacina o cefotaxima-amikacina-metronidazol obliga a replantear modificación a un esquema inicial empírico de monoterapia con fármacos del grupo de carbapenem.

13.- PROPUESTAS SUGERIDAS.

- Mantener una restricción importante de uso de vancomicina, cefalosporinas de tercera generación.
- Mantener la vigilancia y discusión de todos los casos que se sospeche sepsis por el grupo de médicos tratantes y tomar decisiones tempranas.
- Trabajar con los grupos de neonatólogos de otras unidades los resultados obtenidos para tratar de unificar criterios en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las infecciones nosocomiales.

14.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Klein JO, Marcy SM: Bacterial Sepsis and Meningitis. In Remington JS, Klein JO (eds): Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 5th ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 2002, pp 835-890.
- 2) Asociación Mexicana de Pediatría. Primer Consenso de Sepsis neonatal (2003) Acta Pediatr Mex 2003; 24 (Supl 1)S1: S11
- 3) Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Publica Mex 2003; 45:90-95.
- 4) Bizarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallaher P. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics, 2005, 116(3):595-602
- 5) Richards J, Edwards Jonathan, Culver D. Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. Pediatrics, 1999; 103: 1-7
- 6) Zamora-Castorena S, Murguía de Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico Rev Inv Clin 1998; Nov-Dic 1-9
- 7) Camacho R, Ávila R, López E, Rodríguez R, Velásquez N. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de terapia intensiva pediátrica. Enf Infecc y Micro 2004;24 (2):55-59
- 8) Makhoul IR, Sujov Pm Smolkin T, Lusky A. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low weight infants in Israel:a national survey. Pediatrics 2002; 109:34-39
- 9) Brodie SB, Sands KE, Gray J. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J 2000, 19:56-65.
- 10) Arachaisiri T, Ballow M. Developmental immunology of the newborn. Immunol Allergy Clin North Am 1999; 19:253-79
- 11) Horbar JD, Badger J, Lewit E: Hospital and patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. Pediatrics 1997, 99:149-156.

- 12) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91
- 13) Ronnestad A, Abrhamsen G, Medbo S, Markestad T. Late-Onset Septicemia in a Norwegian Nacional Cohort of Extremely Premature Infants Receiving Very Early Full Human Milk Feeding. *Pediatrics*, 2005; 115 :269-275
- 14) Kaiser J, Cassat J, Jo M. Should Antibiotics be Discontinued at 48 Hours for Negative Late-Onset Sepsis Evaluations in the Neonatal Intensive Care Unit? *Journal of Perinatology* 2002; 22:445-447
- 15) Orfali J. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Rev Ped Elect*
- 16) Espino M, Couto M, Ferrer N. Resistencia a antimicrobianos y evaluación del tratamiento combinado en la septicemia neonatal. *Rev Panam Salud Public/Pan Am J Public Health*. 2003; 13(4): 214-20.
- 17) García S. Resistencia a los antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1): S11 - S23
- 18) Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants (Review) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, ISSUE3 Art No: CD004501. DOI 10,1002/14651858.CD004501.pub2.
- 19) Tapia I, Richard C, Saldías M. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (2): 111-116
- 20) Lawrence S, Slinger R, Toyé B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative Staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005, 5:49.
- 21) Forrero J. Resistencia bacteriana en cuidado intensivo. En: *Cuidado Intensivo Pediátrico y Neonatal*. Edit. distribuna; 2004 (2) 649-55
- 22) Pérez C. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Uso empírico. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl1): S70-S79.
- 23) Isaacs D. Unnatural selection:reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006,91:72-74

- 24) Villegas SR, Estrada JV, Madrigal MO. Prevalencia del Uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales *Enf Inf Microb* 2008; 28: 60-70.
- 25) Peregrino L, Villegas R, Miranda G. Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004; 61: 393-401
- 26) Valles J, Rello J, Ochagavía A. Community acquired bloodstream infection in critically ill patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615- 24.
- 27) Jurado D, Villegas. Factores de riesgo para colonización de candida spp en unidad de cuidados intensivos neonatales. Tesis de especialidad de neonatología, UNAM, 2009.

ANEXOS.

Tabla 1. Características Generales de los pacientes con sospecha de sepsis e inicio de antimicrobianos. n= 186.

Variable	Frecuencia	%
Sexo Masculino.	86	56
Edad gestacional (semanas)	Mediana 33	Intervalo 25-40
Edad al ingreso (días)	10	0-91
Peso al nacer (gramos)	1912	700-3970
Peso al ingreso (gramos)	1887	680-4350
Se realizaron cambios en el esquema inicial	80	50.6%

Tabla 2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD PRINCIPAL DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

DIAGNÓSTICO	NÚMERO N=154	(%)
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO	23	14
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	16	11.5
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	14	9
OTRAS PATOLOGÍAS DEL TUBO DIGESTIVO	13	8
PREMATUREZ	12	8
ATRESIA INTESTINAL	12	8
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	8	5
ATRESIA ESOFÁGICA	6	3.5
LESIÓN DE VÍA AÉREA	4	3.5
DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL	4	3.5
HIDROCEFALIA POST HEMORRAGIA	3	2
VACTER	3	2
ASFIXIA	2	1
OTRAS	34	21

Tabla 3. RECUPERACIÓN MICROBIOLÓGICA EN LOS CULTIVOS REALIZADOS EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE SEPSIS EN LA UCIN. (N=186)

Agente microbiológico	Número	%
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	22	37.2
<i>Klebsiella</i>	9	15.3
<i>E coli</i>	8	13.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	10.2
<i>Pseudomonas</i>	5	8.5
<i>Enterococo</i>	3	5
<i>Candida sp</i>	2	3.4
<i>Acinetobacter</i>	1	1.7
<i>Citrobacter</i>	1	1.7
<i>Enterobacter</i>	1	1.7
<i>Burkholderia</i>	1	1.7
Total	59	100%

Tabla 4. Principales Motivos de cambio de esquema antimicrobiano empírico.

Motivo de Cambio	Número	%
Mala respuesta clínica	37	46
Germen aislado	32	40
Innecesario	7	9
Complicación o focalización	3	4
Misceláneo	1	1
Total	80	100

Tabla 5. FRECUENCIA DE LOS ESQUEMAS DE ANTIMICROBIANOS EMPÍRICO USADO Y CAMBIO DE ESTOS.

ESQUEMA	FRECUENCIA		CAMBIO	
	n	%	n	%
CEFALOTINA/AMIKACINA	62	40.2	39	62
CEFOTAXIMA/AMIKACINA	21	13.6	11	52
CEFOTAXIMA AMIKACINA METRONIDAZOL	16	10.4	12	75
VANCOMICINA	13	8.4	5	38
IMIPENEM	12	7.8	3	25
IMIPENEM AMIKACINA	10	6.4	3	30
VANCOMICINA-IMIPENEM	4	2.6	1	25
AMFOTERICINA B	2	1.5	0	0
OTROS	14	9	6	42
TOTAL	154	100	80	na



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

**MOTIVOS DE CAMBIO EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO
ANTIMICROBIANO EN PACIENTES CON SEPSIS
NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DR. JOSÉ ÁNGEL MAGDALENO LARA
RESIDENTE DE LA ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA

TUTOR

DR. RAÚL VILLEGAS SILVA

MÉXICO, D.F.

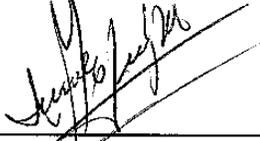
JUNIO DE 2009

JURADO



DR. RAUL VILLEGAS SILVA.

PRESIDENTE



DRA. IRINA JUAREZ MUÑOZ

SECRETARIO



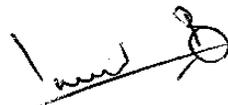
DRA. OLIVIA MADRIGAL MUÑOZ

VOCAL



DRA. VANESSA CAMPOS LOZADA

VOCAL



DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO

VOCAL

RESUMEN.

MOTIVOS DE CAMBIO EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO ANTIMICROBIANO EN PACIENTES CON SEPSIS NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Objetivo. Describir los principales motivos de cambio del esquema antimicrobianos que se inicio por sospecha de sepsis en la UCIN de CMN Siglo XXI.

Metodología. Tipo de Estudio. Transversal, descriptivo. De la base da datos de pacientes con infección intrahospitalaria, se realizó revisión del expediente clínico. Se registró los datos generales de los pacientes motivo de sospecha, esquema antimicrobiano empírico, evolución clínica, recuperación microbiológica, si hubo cambio en el esquema de antimicrobiano inicial, motivo de cambio y desenlace final del paciente.

Resultados. Se incluyeron 154 episodios de sospecha de sepsis y en 80 casos fue necesario el cambio de antimicrobiano y son el motivo del trabajo. El motivo de ingreso a UCIN es por complicaciones de ser pretérmino o que requerían de tratamiento quirúrgico. Con mediana de edad al ingreso de 10 días. De la edad gestacional la mediana fue de 33 semanas, con la del peso al ingreso 1883g. Hubo recuperación microbiológica en 30% de los casos de sospecha de sepsis. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los Staphylococcus El porcentaje de cambio de esquema antimicrobiano fue de 52.5%, encontrando la principal causa la mala respuesta clínica fue de 39.5%, sin tener identificación microbiológica. En 40% de los cambios se identificó un agente microbiológico específico. En 9% de los casos fue innecesario y en 4% por complicaciones asociadas.

Conclusiones. El esquema inicial de nuestro servicio en sospecha de sepsis es cefalotina-amikacina, que es útil de acuerdo a la bacteriología de la sala. El triple esquema de antibióticos usados en sepsis abdominal fue modificado en más del 70% de los casos.

Palabras Clave. Sepsis nosocomial; tratamiento; Antimicrobiano empírico.

AGRADECIMIENTOS.

A **Dios** te doy Gracias por iluminarme sin condiciones a pesar de mi vida imperfecta.

A mis padres: **Chemayo**, que siempre están allí con apoyo incondicional y siguen guiándome.

A mi esposa, **Lupita** por la lealtad constante y mis hijas, **Gloria y Gabriela**, demuestran la divinidad en la tierra, por ustedes valen la pena vivir.

A mi hermano **Gabriel**, mi amigo de mil batallas. **Mo y Citlalli**, con quienes tenemos deber moral de quererlos y guiarlos.

A mis tíos, **Elvira, Maria, Cristina, Enrique, José Alejandro, Marbel, Malena y Marco**, por enseñarme el sentido de pertenencia.

A mis **maestros**: quienes me dotaron enseñanza y virtudes en todo momento, moldeando el barro y puliendo imperfectos:

Al **Dr. Raúl Villegas Silva**, que creyó en mí desde el principio, gracias por su paciencia y sus enseñanzas. Señal que sabiduría y sencillez pueden estar juntos.

Al **Dr. José Vicente Estrada**, por la pasión a la neonatología, por aterrizarme a mi realidad y enseñarme a pensar.

A la **Dra. Olivia Madrigal**, por la sensatez y la paciencia en los momentos complicados.

A la **Dra. Carina Feria**, por instruirme el orden en las cosas.

Dra. **Vanesa Campos, Teresa Islas, Alfredo Ulloa y Heladia García** por el espíritu de residente eterno.

Al Dr **Leoncio Peregrino Bejarano**, por la aportación y colaboración en este proyecto

Laurita, lo más cercano al residente perfecto.

Doña Paz, Chimoltrufia y Pitufino, por el camino andado.

A todos mis amigos especiales, esos residentes de menor jerarquía, por el trabajo pesado y por la convivencia juntos. A las enfermeras, apoyo constante del médico, A los caídos.

A todos Gracias.....

DEDICATORIAS.

A todos esos angelitos que permitieron enseñarme mediante su enfermedad y sufrimiento. Que mejor recompensa los muchos que se recuperaron.

En especial a **Mateo y a Laila**, dos angelitos que están en el cielo, gracias por darme la oportunidad de contribuir a la mejora de su sufrimiento y que muy a pesar de las guardias pesadas, influyeron en mi, haciéndome despertar en la neonatología.

Y a todo a **los padres**, quienes al ver el sufrimiento de sus hijos, demostraron fortaleza hasta el final, muy a pesar de los pronósticos.

INDICE

	PÁGINA
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	14
HIPÓTESIS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
• Universo y muestra	
• Diseño del estudio	
• Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	
VARIABLES	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	29

1.- ANTECEDENTES.

El término de sepsis neonatal se utiliza para describir una enfermedad de origen infeccioso, que se presenta en los primeros 28 días de vida extrauterina, con manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica y con la presencia de un foco infeccioso demostrado.

Existen dos tipos de sepsis neonatal, que se distinguen por el tiempo de presentación y los agentes bacterianos, factores sobre los que se basan el abordaje diagnóstico y terapéutico ⁽¹⁾

1) Temprana. Es la que se presenta dentro de los primeros tres días de vida.

2) Tardía. La sepsis que se presenta después de los tres días hasta los 28 días de vida. Esta última se subdivide en sepsis comunitaria y nosocomial.

(1, 2, 3, 4,5)

Epidemiología. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en los países en vías de desarrollo nacen 126, 377,000 niños al año, de los cuales 20% presentarán infección neonatal; de éstos el 1% fallecerá. ^(6,7)

Las infecciones nosocomiales que se adquieren en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) representan entre el 10 y el 30% de los pacientes hospitalizados.

La frecuencia de sepsis neonatal en países desarrollados es de 1 a 8 casos por 1000 nacidos vivos, a diferencia de los que se encuentran en vías de desarrollo, que es de 21 casos por 1000 nacidos vivos. ^(1,4, 6,7)

Si la presentación de la sepsis es temprana, la frecuencia es de dos por mil nacidos vivos; si es tardía, se eleva de 8 por 1000. La letalidad en la primera es del 40 a 50%; disminuye entre 5 a 25% la segunda. En los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (menor a 1500g) la frecuencia se incrementa a 300 por cada 1,000 nacidos vivos.

En México, la morbilidad es de 15 a 30 por cada 1,000 nacidos vivos y la mortalidad oscila del 25 a 30%. Los agentes causales mas frecuentes de la sepsis nosocomial fueron los cocos grampositivos, en particular el *Estafilococo coagulasa negativo*. ^(2, 6,7)

La sepsis tardía, generalmente es secundaria a una infección nosocomial; la principal es la bacteriemia asociada al uso de catéteres, la neumonía asociada

al ventilador, la infección de heridas quirúrgicas y la infección de vías urinarias.
(2, 4, 7,8)

Es mas frecuente en los recién nacidos de bajo peso, hasta en un 50% en niños con menos de 1500 g, por su condición inmunológica, por una estancia intrahospitalaria prolongada, por mayor número de procedimientos invasivos, como accesos vasculares o colocación de sondas pleurales. También los neonatos con malformaciones congénitas que requieren intervenciones quirúrgicas, nutrición parenteral, colocación de prótesis, entre otros factores, tienen mayor riesgo de padecer sepsis. (4, 5, 6, 8,9)

Aunque el proceso de enfermedad infecciosa es complejo se han identificado varios factores que son determinantes en el pronóstico como son: tipo de microorganismo, su localización y las características del huésped.

- A menor edad gestacional, hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones. (12,13)

Otras consideraciones que hacen vulnerable al neonato para padecer sepsis:

.Malformaciones congénitas.

.Ayuno prolongado.

.No administración de leche humana.

.Colonización con flora nosocomial.

.Uso de otros fármacos: Inhibidores de histamina 2.

Factores extrínsecos:

.Procedimientos invasivos.

.Uso inadecuados de las medidas universales de control de infecciones.

.Uso inadecuado de antimicrobianos.

.Uso de esteroides.

.Contaminación del cunero o del instrumental (1,5, 12,13)

Tipo de microorganismo: Los agentes involucrados en su etiología son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo de estudio: en EUA y Europa se ha reportado a *Streptococo del grupo B* y *Escherichia coli* como los principales. En los últimos años, los estudios mencionan al predominio de *Estafilococo coagulasa negativa*, entre las 30 especies reconocidas, *Estafilococo epidermidis*, clínicamente es el mas

importante para los neonatos. La experiencia indica que estas bacterias son responsables de alrededor de 10 a 27% de todos los casos de las terapias neonatales, pero puede representar hasta el 55% de los casos de sepsis de inicio tardío en neonatos con muy bajo peso al nacer.

En países en desarrollo los Gramnegativos constituyen la causa más frecuente; microorganismos que resaltan la alta resistencia a antimicrobianos y la mortalidad elevada, con una tasa de mortalidad alrededor del 40% ^(5,12, 13,14)

La incidencia de candidemia en las terapias neonatales esta creciendo. Se ha documentado en unidades de Estados Unidos la tasa de candidemia aumentó mas de 11 veces en un periodo de 15 años entre 1981 y1995. Hasta un 10% de los neonatos con bajo peso al nacer tienen Sepsis micótica, la mayoría de las especies son asociados a *Candida albicans*

Tratamiento. La elección del antimicrobiano es siempre empírica, ya que los resultados de los cultivos los tendríamos en 72 horas, por lo que la selección se basa en la epidemiología de la unidad, foco infeccioso demostrado, tratamientos previos, participación o no del sistema nervioso central, entre otros factores. El tratamiento adecuado por lo general en este padecimiento se sigue por diez a 14 días, para evitar recaídas y emergencia de cepas bacterianas resistentes. Cuando se logra recuperar algún microorganismo en los diferentes cultivos se puede cambiar el tratamiento para hacerlo más específico, con un solo fármaco o dos pero con un espectro más apropiado. Otros métodos de diagnóstico indirectos también son de utilidad en las decisiones de tratamiento, como son inmunofluorescencia para *clamydia*, buffy coat para *candida*, conglutinación para *Streptococo*, serología específica, y otros muchos. Con estas pruebas también se modifica el tratamiento empírico. Sin embargo como la frecuencia de recuperación microbiológica es de solo un 20 a 40% de los casos existe una gran posibilidad de no tener agente etiológico demostrado y en base a la evolución clínica después de un tiempo de 48 a 72 horas, si los datos clínicos que hicieron sospechar la sepsis, persisten o peor aún aumentan se modifican los medicamentos usados a otros que puedan ser activos contra agentes etiológicos menos frecuentes o por posibilidades de resistencia a los antimicrobianos. Frecuentemente cuando el diagnóstico se presenta con bases clínicas inespecíficas, los resultados de evaluación son más difíciles de realizar y los cambios se dan con mayor frecuencia. Otros motivos de cambio son la

presencia de complicaciones específicas que pueden hacer pensar con cierta seguridad que el agente causal es diferente o que la actividad del fármaco no será de utilidad, como es la presencia de endoftalmítis, endocarditis, empiema, que por ser sitios de mala penetración de algunos antibióticos debe buscarse el de mayor beneficio documentado en la literatura, con o sin aislamiento microbiológico. Otras complicaciones que pueden obligar a cambiar el tratamiento sería la presencia de lesiones o disfunción de algún órgano específico que pueda ser una contraindicación para el uso de algunos fármacos, como puede ser la insuficiencia renal y uso de aminoglucósidos o anfotericina; la hiperbilirrubinemia en el uso de alguna cefalosporina de tercera generación; la presencia de crisis convulsivas y uso de imipenem, en el cual se recomienda usar otro carbapenémico.

Cuando el grupo médico después de unas horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano considera que los datos clínicos no son sugestivos de sepsis, debe suspenderse el tratamiento innecesario. Sin embargo es frecuente que, por diferentes clínicos, que cuidan al mismo paciente, existan diferencias de criterio en la interpretación de los datos clínicos y se modifiquen los tratamientos en forma pronta o sin los tiempos apropiados para evaluar la respuesta a un esquema, esto último es probable que sea lo más frecuente en diferentes unidades de atención de los recién nacidos, lo que puede provocar selección de cepas bacterianas resistentes a los antimicrobianos usados y aún en forma cruzada con otros de estructura química similar, con la posibilidad de quedar colonizando el niño, en tubo digestivo o piel y que después a través de las manos del personal médico o enfermería pasen a otros niños y puedan ocasionar infecciones graves.

Todos estos posibles cambios de fármacos usados en el tratamiento empírico deben ser analizados cuidadosamente y evaluar la utilidad de los antimicrobianos que se consideran como de primera elección en cada unidad médica, que puede ser un dato de cambio en la epidemiología, en la resistencia microbiológica o que las conductas terapéuticas del grupo médico sean inadecuadas.^(14, 18-22)

En un esfuerzo por ayudar al equipo médico a enfrentar la problemática de la resistencia bacteriana, en el 2002, el Centro para el Control de Enfermedades (Center for Disease Control, CDC) elaboró un listado de recomendaciones para

prevenir la resistencia antibacteriana y aunque está dirigida a adultos hospitalizados, bien puede aplicarse en los pacientes recién nacidos.

Estos son:

Prevenir infección:

1. Retiro oportuno de catéteres.
2. Diagnóstico efectivo y tratamiento de la infección:
3. Dirigido al patógeno.
4. Acercarse a los expertos (interconsulta)
5. Uso racional de antimicrobianos.
6. Control de antibióticos
7. Uso de datos epidemiológicos locales.
8. Tratar la infección, no la contaminación.
9. Tratar la infección, no la colonización.
10. Saber cuando decir "no" a la vancomicina.
11. Suspender el tratamiento cuando la infección cedió o es poco probable su existencia.
12. Aislar el patógeno.
13. Romper las cadenas de contagio.⁽²³⁾

En nuestra UCIN siempre se cuenta con el apoyo de un grupo de infectólogos, y un comité de infecciones, que identifica a los casos que requieren esquema de antibióticos y participan en la decisión del uso de un esquema u otro, el laboratorio de bacteriología tiene técnicas apropiadas y formas de manejo de las muestras que nos orientan al agente etiológico desde las primeras 24 horas de toma del cultivo.

2.-JUSTIFICACION.

En los pacientes con sepsis nosocomial, la tasa de complicaciones, estancia en el hospital y mortalidad son elevadas, variando esta última entre 21 y 54% según distintas series. Uno de los puntos esenciales en el abordaje terapéutico de estos pacientes es la elección del esquema antimicrobiano empírico, ya que el inicio de un esquema inadecuado se asocia con elevado riesgo de complicaciones y muerte.

El esquema de tratamiento en sospecha de sepsis se debe modificar de acuerdo a la respuesta clínica, bacteriológica, epidemiología y otros motivos, pero principalmente con la evolución del paciente. Por lo tanto es necesario tener información de las causas que hacen necesarios los cambios. De acuerdo a estos resultados, es posible que se identifique que algunos de estos cambios son por falla de antibióticos a los gérmenes frecuentes, cambios en epidemiología o conductas de tratamiento inadecuadas por el grupo médico por lo que se podrá permitir estrategias terapéuticas diferentes en el servicio, mas tempranas y mas eficientes, lo que podrá disminuir el uso de antimicrobianos innecesarios con el consiguiente costo epidemiológico y económico.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ya que el tratamiento inicial de un paciente que se sospecha sepsis esta relacionado con la epidemiología de la UCIN, con el tipo de infección y órganos afectados por ese mismo proceso, los cambios que sean necesarios realizar por falla en el esquema inicial deben ser lo más apropiado posible, por las consecuencias epidemiológicas en la bacteriología, de complicación del paciente y costos en la atención. Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles fueron los principales motivos de cambio del esquema antimicrobianos que se inicio por sospecha de sepsis en la UCIN de CMN Siglo XXI?

4.-OBJETIVO.

GENERAL

Determinar los principales motivos de cambio en el esquema antimicrobiano inicial en pacientes que se sospecha sepsis nosocomial.

5.-PACIENTES Y MÉTODOS.

Lugar del estudio: El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido del primero de mayo del 2008 al 31 de enero del 2009.

La UCIN cuenta con 24 cunas para pacientes en terapia intensiva donde se atienden pacientes con enfermedades de tercer nivel con resolución médica y/o quirúrgica referidos de hospitales de la zona sur de la ciudad de México y de otros estados de la República (Guerrero, Chiapas, Querétaro y Morelos) Se reciben de 300 a 350 ingresos por año, de los cuáles un 70% se sospechó sepsis en algún momento de su estancia.

El infectólogo a cargo de los pacientes de la UCIN lleva un registro pormenorizado de los casos que se sospecha infección y que se inicia tratamiento antimicrobiano, de las características clínicas en momento de sospecha, así como el apoyo de exámenes de laboratorio y cultivos.

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal.

Universo y muestra:

- Universo: Pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).
- Muestra. Neonatos que ingresaron a la UCIN en el periodo de estudio y se inició esquema antimicrobiano empírico como tratamiento para sepsis neonatal.

Criterios de inclusión:

- Todo paciente que inicie esquema antimicrobiano empírico por sepsis nosocomial

Criterios de exclusión.

- Pacientes catalogados como sepsis que provengan con tratamiento empírico antimicrobiano de otro hospital general de zona.

Criterios de eliminación

- Paciente con expediente que no contenga la información completa

6.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1. Se seleccionaron a todos los pacientes que estando internados por más de 72 horas en la UCIN desarrollen datos de sepsis durante el periodo de estudio se inició un tratamiento con antimicrobianos.

2. Se tomaron los pacientes que había captado el Infectólogo de la UCIN, como infección nosocomial y tenía registro del paciente.

3. Se complemento la información por medio del expediente clínico en cada caso.

4. Se consideró a estos pacientes desde el primer día de tratamiento antimicrobiano hasta su término o modificación.

5. Se registró la condición clínica inicial del paciente, según el reporte de notas médicas y el registro de signos vitales de la hoja de terapia intensiva.

6. Se consideró cambio en el esquema de antimicrobianos cuando exista un motivo para modificar o suspender el esquema inicial de tratamiento antimicrobiano. Se clasificó en los siguientes grupos:

- Mala respuesta clínica
- Por aislamiento de agente microbiológico específico.
- Por complicación agregada o focalización.
- Innecesario.
- Misceláneo.

7. En caso de que el tratamiento antimicrobiano se continuó sin modificaciones por más de 7 días se consideró como esquema completo.
8. En todos los pacientes se registró si existió recuperación de germen o no
9. En caso de cambio de esquema antimicrobiano se registró si fue necesario otros cambios y los motivos de ellos.
10. Cuando después de un tratamiento antimicrobiano completo se sospecha otro cuadro de infección sistémica se consideró como un evento independiente.
11. El registro de los pacientes se realizó en hojas específicas por el tesista y tomando los datos del expediente clínico. Posteriormente se vació a una base de datos elaborado para SPSS.

7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Análisis descriptivo. Se calcularon frecuencias y porcentajes, mediante frecuencias simples con sus medidas de dispersión.

El proyecto fue aprobado por el **Comité Nacional de Investigación Científica** con el número **2009-785-025**

8.-FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Fue un estudio factible ya que la población que ingresó a la UCIN del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI desarrollaron en algún momento de su estancia sepsis nosocomial y requirieron manejo antimicrobiano empírico en la mayoría de los casos, como parte de tratamiento de su enfermedad.

Esta de acuerdo a la ley general de salud y al reglamento de investigación de la institución como un trabajo con riesgo mínimo.

**9.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.
VARIABLES.**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	ESCALA DE MEDICIÓN
Esquema antimicrobiano empírico	Esquema antimicrobiano elegido como esquema inicial ante sospecha de sepsis nosocomial independiente de cual (es) se usaron.	Nominal
Cambio del esquema antimicrobiano empírico	<p>Cualquier cambio o suspensión de los antimicrobianos por alguno de los siguientes motivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mala respuesta clínica. Cuando de acuerdo con los datos clínicos del paciente y antes de terminar su esquema de antimicrobianos inicial se deciden cambios y sin haber recuperación microbiológica o evidencia de una infección específica, por algún otro método de diagnóstico. 2. Aislamiento de agente microbiológico específico: Identificación de agente etiológico en cultivos de sangre u otras secreciones y que no se considere susceptible a los medicamentos usados inicialmente, o con alto riesgo de desarrollar resistencia. O por la evidencia de alguna otra prueba indirecta de la presencia de agente etiológico específico. 3. Por presencia de complicación agregada: en algún órgano específico que modifique el criterio inicial de evaluación de la sepsis. Ej meningoencefalitis, neumonía, insuficiencia renal aguda, crisis convulsivas, etc. 4. Tratamiento innecesario Cuando las condiciones clínicas del paciente no son suficientes para sospechar infección sistémica a menos de 48 horas 	Cualitativa nominal.

	<p>de iniciado el tratamiento y el grupo médico decide la suspensión de los fármacos usados.</p> <p>5. Miscelánea. Por otra causa no descrita</p> <p>En todos los casos se considera la opinión registrada en el expediente clínico de los médicos tratantes y/o la evidencia documental de los resultados de pruebas paraclínicas.</p>	
Aislamiento microbiológico	El reporte del o los agente microbiológicos que reporte el personal de laboratorio clínico de los hemocultivos o de los líquidos que deberían ser estériles	Cualitativa nominal
Otras pruebas de diagnóstico etiológico	<p>Son pruebas específicas en busca de agentes microbiológicos específicos, para fines de este trabajo son:</p> <p>Buffy coat: prueba de inmunofluorescencia realizada en los leucocitos del paciente que se sospecha infección y como búsqueda de infección por <i>candida</i> spp.</p> <p>Serología: que es medir los niveles específicos contra algún agente como puede ser <i>citomegalovirus</i>, <i>herpes</i> y otros.</p>	
Sexo	Conjunto caracteres, anatómicos fisiológicos que distinguen al hombre de la mujer.	Cualitativa nominal Dicotómica:
Edad Gestacional.	Tiempo en semanas que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que se sospecho el evento de sepsis.	Cuantitativa discreta (Semanas)
Edad de ingreso	Intervalo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso	Cuantitativa discreta
Peso al nacer	Peso en gramos referido en la nota de envío o en la historia clínica	Cuantitativa continua (gramos)

Días de hospitalización	Periodo en días de hospitalización en el momento de la sospecha de sepsis.	Cuantitativa De intervalo
Días de tratamiento antimicrobiano empírico.	Periodo en días desde el inicio hasta el cambio esquema antimicrobiano.	Cuantitativa
Tratamiento antimicrobiano completo	Cuando los fármacos usados como inicio en la sospecha de sepsis, se continuaron por lo menos 7 días sin cambios, dependiendo del germen aislado.	Cualitativa, dicotomía, si o no

10.- RESULTADOS.

Características de los pacientes

En un periodo de 9 meses, se incluyeron 154 eventos catalogados como sospecha de sepsis nosocomial, en quienes se inició tratamiento con esquema antimicrobiano empírico. De estos en 50.6% de los casos se modificó el tratamiento con antimicrobianos inicial y que es el grupo de pacientes que se estudio.

De los 154 casos que se sospecho sepsis, son 86 (51%) que corresponden al género masculino. La mediana de edad postnatal de 10 días, con variación de 0 a 90 días y que corresponde a el tiempo de estancia en unidad de envío. La mediana de edad gestacional a su ingreso fue de 33 semanas, con una variación de 25 a 40. (**Tabla 1**)

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad de base, motivo por lo que ingresaron los pacientes, están relacionados principalmente a la baja edad gestacional, como la persistencia de conducto arterioso (PCA) y enterocolitis necrosante (ECN). Otros motivos importantes son las cardiopatías congénitas y otras patologías de niños de término, que requieren de tratamiento quirúrgico. (**Tabla 2**).

Recuperación microbiológica.

Los agente microbiológicos recuperados en los cultivos de sangre y LCR tomados antes del inicio de antibióticos en el paciente con sospecha de sepsis fueron cocos gram positivos, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus* casi en la mitad de los casos. Le siguen en frecuencia los Gram negativos fermentadores en aproximadamente 37% de los casos, pseudomonas en 8.5% y *candida spp* en 3.4%. La participación polimicrobiana fue de 8% (3 eventos) aislándose mas de 2 gérmenes (**Tabla 3**)

Esquemas antimicrobianos.

El esquema antimicrobiano empírico más empleado fue cefalotina y amikacina, en un 40% de los casos, que es el esquema de elección en la UCIN cuando se sospecha sepsis nosocomial, por las características epidemiológicas ya estudiadas en el servicio.

Otros esquemas usados se relacionaron al problema principal del paciente como es una sepsis de origen intestinal, por enterocolitis necrosante o sospecha de otro foco infeccioso específico desde un principio (10%), como es endocarditis o infección de herida quirúrgica o neumonía como origen de la sepsis.

Otros esquemas de menor frecuencia usados en casos especiales en comunicación con los diferentes médicos a cargo de cada paciente. **(Tabla 4)**

Motivos de Cambio.

El porcentaje de cambio de esquema antimicrobiano inicial fue de 51.9% (80/154), de los casos de sospecha de sepsis nosocomial, con esquema de tratamiento completo en 48.1% de los casos.

La causa principal de los cambios en los 80 pacientes fue por mala respuesta clínica, sin encontrar agente microbiológico demostrado en 37 pacientes que corresponde a 46.5% de los casos. Por el tipo de agente microbiológico identificado se modificó el esquema inicial en 32 casos, que es el 40% de los cambios. Se consideró innecesarios los antimicrobianos en 7 casos (9%), por complicaciones agregadas solo en 3 pacientes (4%) y finalmente un cambio por falta de surtimiento de un fármaco específico en ese momento. **(Tabla 4).**

En el 48.1% (74/154) de los casos estudiados no fue necesario el cambio de fármacos iniciales y tuvo resolución su cuadro de sepsis aún sin aislamiento microbiológico.

Esquema de antimicrobianos.

El esquema que tuvo más cambios fue el de cefotaxima-amikacina-metronidazol en 75% de los casos en que se usó, seguido del esquema más frecuentemente usado que es la cefalotina-amikacina con 46%, similar a la frecuencia de cambios al esquema cefotaxima-amikacina con 40 % de los casos. En cambio en los esquemas que se emplearon en forma aislada, la frecuencia de cambio fue hasta 60% de los casos. **(Tabla 5).**

Durante el periodo de estudio, el número de pacientes que ingresaron a la UCIN fue de 371, con 45 defunciones, de los cuales fueron atribuidas por Sepsis 27 casos y de estos 7 tuvieron aislamientos, hallando a la ependimitis como el diagnóstico de egreso más frecuente con 3 casos, un caso para *Staphylococcus* y dos casos por *E coli*. Le siguen tres casos de Enterocolitis necrosante, un caso por endocarditis micótica por gram positivos.

DISCUSIÓN.

En nuestra unidad que es una UCIN de referencia, recibimos pacientes que requieren de tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos como puede observarse en los diagnósticos de ingreso, con tiempos de estancia en las otras unidades prolongados y por la experiencia obtenida de la encuesta de antibióticos usada en otras unidades sabemos que hasta 75% de los casos han usado uno o más esquemas de antibióticos en esas estancias ⁽²⁴⁾. En estos pacientes en ocasiones es difícil la decisión de esquemas antimicrobianos cuando se sospecha sepsis nosocomial, sin embargo el criterio de tratamiento en el servicio se basa en la bacteriología identificada en años anteriores, así como el patrón de resistencia y que se corroboró en nuestro estudio la frecuencia de aislamiento bacteriológico, con predominio de los cocos gram positivos, básicamente *Staphylococcus*, siendo sensibles a este esquema antibiótico de cefalotina-amikacina, como se demostró en un trabajo realizado en nuestra misma unidad previamente ⁽²⁵⁾. Aunque en la mitad de los casos fue necesario el cambio, no necesariamente es una falla terapéutica, ya que por el solo aislamiento de *Klebsiella* en nuestra unidad consideramos necesario el modificar a carbapenem, por la adecuada sensibilidad que se ha documentado en el laboratorio clínico en los últimos años, así como evitar la aparición de cepas BLEES positivas. Lo mismo sucede con el aislamiento de no fermentadores, casos en los que se utilizan esquemas específicos antipseudomonas sin considerar el tratamiento inicial, para evitar una posible resistencia antimicrobiana por las características de adaptación de estos gérmenes. A pesar de que la evolución clínica fuese buena, con estos aislamientos microbiológicos se prefiere el cambio por las consecuencias en el caso y la epidemiología de la UCIN. También se debe considerar los mismos argumentos en el aislamiento de *Enterococo* y *candida* spp, en los cuales el esquema de cefalotina-amikacina, si se considera como una falla terapéutica. Nos llama la atención la frecuencia de cambios en el esquema de amikacina-metronidazol-cefotaxima, que es iniciado específicamente en sepsis de inicio intraabdominal, por lesión de intestino, para cobertura de gram negativos y

anaerobios, por lo que es posible que deba modificarse este esquema inicial por un carbapenem como monoterapia en estos casos y considerar los resultados posteriores ya que puede obtenerse la misma posible cobertura antimicrobiana con estos fármacos.

Existió una baja frecuencia de suspensión de esquemas empíricos por complicaciones asociadas y también por no considerarse necesarios, esto se consideró principalmente cuando el tratamiento fue iniciado por las condiciones del paciente y después de modificar su estado hemodinámico, temperatura y otros problemas metabólicos se le encuentra en buenas condiciones al paciente en menos de 24 horas, por lo que no se puede considerar como beneficio del antimicrobiano usado por lo que debe suspenderse en acuerdo de grupo, pero siempre tratar de evitar tiempos prolongados de antimicrobianos como se refieren en las normas del CDC para evitar la resistencia antimicrobiana.^(12, 14, 25)

La alta frecuencia de cambios cuando el esquema inicial incluía a una cefalosporina de tercera generación, específicamente cefotaxima, puede ser explicada en los casos de aislamiento bacteriológico en los cultivos de *Klebsiella*, segundo microorganismo en frecuencia de aislamiento en nuestra serie como agente microbiológico individual, se utiliza como se mencionó previamente los carbapenémico y en caso de aislamiento de *Staphylococcus* se considera otros agentes más útiles, sin que sea considerado la condición clínica del paciente.

Los aislamientos microbiológicos en la mayoría de nuestros casos, gracias a la participación de los infectólogos de nuestra unidad y del laboratorio de bacteriología, se pueden identificar parcialmente desde las 48 horas de haberse efectuado, lo que frecuentemente es un periodo menor al que se dejaría en evolución para evaluar respuesta clínica, las decisiones son tomadas más rápidamente.

La frecuencia de uso de vancomicina como tratamiento empírico es baja por el control que tenemos en su uso y al parecer la modificación a este esquema se requirió en pocos casos, quiere decir que su uso es en casos selectos.

Con el uso de cefalosporinas de primera generación como la cefalotina, en nuestro esquema principal para tratar una sospecha de sepsis, tiene poca posibilidad de producir una selección bacteriológica con cepas BLESS

positivas, por lo que se ha considerado continuar con este esquema, asociado a aminoglucósidos, que hace algunos años, en nuestra unidad teníamos una alta resistencia de los *Staphylococcus* aislados en hemocultivos, para dicloxacilina, que era el fármaco usado previamente y que fue modificado por lo encontrado en el aislamiento microbiológico en ese tiempo y a un análisis similar al que ahora realizamos⁽²⁵⁾.

En un trabajo realizado en nuestra unidad y aún no publicado, con fines de conocer los factores de riesgo para colonización por *candida* spp, encontramos una alta frecuencia de carbapenémico en los pacientes que ingresaban al servicio, con promedio de 10 días de vida, y que resulto un factor de riesgo para la colonización micótica, lo que es realmente preocupante, ya que en cortos tiempos de vida se utilicen estos y otros antimicrobianos de espectro muy amplio.⁽²⁷⁾

El tratamiento inadecuado de las bacteriemias ha sido reportado en diferentes estudios con variación entre 40 y 85% de los casos, lo que se ha considerado como un factor que lleva a una mortalidad elevada.⁽²⁶⁾

El presente estudio tiene limitaciones importantes, por ser un estudio transversal, en el cual no es posible hacer un análisis causal definitivo de los cambios, sin embargo necesario como la exploración inicial al considerar los esquemas de antibiótico que usamos más frecuentemente en el servicio y las consecuencias de falla en un manejo. Siempre es posible, en pacientes con sepsis, que a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado, se presenten complicaciones graves con falla orgánica múltiple, choque y muerte del paciente.

También será útil para plantear un posible cambio del esquema antimicrobiano inicial en los casos de sepsis de inicio abdominal, para un solo fármaco del grupo de carbapenémico, si es considerado en el grupo de médicos tratantes, como válida esta conclusión.

Y por último es posible reforzar la idea de suspender los más tempranamente posible los tratamientos con antimicrobianos en los cuales no se encuentre fundamento en el inicio o bien que la evolución clínica sea muy favorable en el primero o segundo día de tratamiento y no pueda considerarse como el motivo de la mejoría.

Nos queda una serie de preguntas que plantearnos después de realizado el presente trabajo y que seguramente será motivo de estudios de más fuerza metodológica para las conclusiones definitivas.

12.-CONCLUSIONES.

1) Cefalotina-amikacina sigue siendo un tratamiento útil en la mayoría de los casos de sospecha de sepsis en nuestro servicio, por los resultados bacteriológicos encontrados y por la respuesta clínica.

2) La falla terapéutica de este esquema esta relacionada a falta de recuperación microbiológica en un paciente gravemente enfermo.

3) Es necesario mantener un estudio similar en forma periódica y seguir conociendo las modificaciones que se requieren hacer y asociarlas a la información que se obtiene cada año sobre la frecuencia de resistencia antimicrobiana.

4) La frecuencia de cambios en el esquema de cefotaxima-amikacina o cefotaxima-amikacina-metronidazol obliga a replantear modificación a un esquema inicial empírico de monoterapia con fármacos del grupo de carbapenem.

13.- PROPUESTAS SUGERIDAS.

- Mantener una restricción importante de uso de vancomicina, cefalosporinas de tercera generación.
- Mantener la vigilancia y discusión de todos los casos que se sospeche sepsis por el grupo de médicos tratantes y tomar decisiones tempranas.
- Trabajar con los grupos de neonatólogos de otras unidades los resultados obtenidos para tratar de unificar criterios en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las infecciones nosocomiales.

14.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Klein JO, Marcy SM: Bacterial Sepsis and Meningitis. In Remington JS, Klein JO (eds): Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 5th ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 2002, pp 835-890.
- 2) Asociación Mexicana de Pediatría. Primer Consenso de Sepsis neonatal (2003) Acta Pediatr Mex 2003; 24 (Supl 1)S1: S11
- 3) Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Publica Mex 2003; 45:90-95.
- 4) Bizarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallaher P. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics, 2005,116(3):595-602
- 5) Richards J, Edwards Jonathan, Culver D. Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. Pediatrics, 1999; 103: 1-7
- 6) Zamora-Castorena S, Murguía de Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico Rev Inv Clin 1998; Nov-Dic 1-9
- 7) Camacho R, Ávila R, López E, Rodríguez R, Velásquez N. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de terapia intensiva pediátrica. Enf Infecc y Micro 2004;24 (2):55-59
- 8) Makhoul IR, Sujov Pm Smolkin T, Lusky A. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low weight infants in Israel:a national survey. Pediatrics 2002; 109:34-39
- 9) Brodie SB, Sands KE, Gray J. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J 2000, 19:56-65.
- 10) Arachaisiri T, Ballow M. Developmental immunology of the newborn. Immunol Allergy Clin North Am 1999; 19:253-79

- 11) Horbar JD, Badger J, Lewit E: Hospital and patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997, 99:149-156.
- 12) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91
- 13) Ronnestad A, Abrhamsen G, Medbo S, Markestad T. Late-Onset Septicemia in a Norwegian Nacional Cohort of Extremely Premature Infants Receiving Very Early Full Human Milk Feeding. *Pediatrics*, 2005; 115 :269-275
- 14) Kaiser J, Cassat J, Jo M. Should Antibiotics be Discontinued at 48 Hours for Negative Late-Onset Sepsis Evaluations in the Neonatal Intensive Care Unit? *Journal of Perinatology* 2002; 22:445-447
- 15) Orfali J. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Rev Ped Elect*
- 16) Espino M, Couto M, Ferrer N. Resistencia a antimicrobianos y evaluación del tratamiento combinado en la septicemia neonatal. *Rev Panam Salud Public/Pan Am J Public Health*. 2003; 13(4): 214-20.
- 17) García S. Resistencia a los antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1): S11 - S23
- 18) Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants (Review) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, ISSUE3 Art No: CD004501. DOI 10,1002/14651858.CD004501.pub2.
- 19) Tapia I, Richard C, Saldías M. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (2): 111-116
- 20) Lawrence S, Slinger R, Toyé B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative Staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005, 5:49.
- 21) Forrero J. Resistencia bacteriana en cuidado intensivo. En: *Cuidado Intensivo Pediátrico y Neonatal*. Edit. distribuna; 2004 (2) 649-55
- 22) Pérez C. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Uso empírico. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl1): S70-S79.

- 23) Isaacs D. Unnatural selection:reducing antibiotic resistance in neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006,91:72-74
- 24) Villegas SR, Estrada JV, Madrigal MO. Prevalencia del Uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales Enf Inf Microb 2008; 28: 60-70.
- 25) Peregrino L, Villegas R, Miranda G. Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Bol Med Hosp Infant Mex 2004; 61: 393-401
- 26) Valles J, Rello J, Ochagavía A. Community acquired bloodstream infection in critically ill patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest 2003; 123: 1615- 24.
- 27) Jurado D, Villegas. Factores de riesgo para colonización de candida spp en unidad de cuidados intensivos neonatales. Tesis de especialidad de neonatología, UNAM, 2009.

ANEXOS.

Tabla 1. Características Generales de los pacientes con sospecha de sepsis e inicio de antimicrobianos. n= 186.

Variable	Frecuencia	%
Sexo Masculino.	86	56
Edad gestacional (semanas)	Mediana 33	Intervalo 25-40
Edad al ingreso (días)	10	0-91
Peso al nacer (gramos)	1912	700-3970
Peso al ingreso (gramos)	1887	680-4350
Se realizaron cambios en el esquema inicial	80	50.6%

Tabla 2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD PRINCIPAL DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

DIAGNÓSTICO	NÚMERO N=154	(%)
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO	23	14
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	16	11.5
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	14	9
OTRAS PATOLOGÍAS DEL TUBO DIGESTIVO	13	8
PREMATUREZ	12	8
ATRESIA INTESTINAL	12	8
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	8	5
ATRESIA ESOFÁGICA	6	3.5
LESIÓN DE VÍA AÉREA	4	3.5
DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL	4	3.5
HIDROCEFALIA POST HEMORRAGIA	3	2
VACTER	3	2
ASFIXIA	2	1
OTRAS	34	21

Tabla 3. RECUPERACIÓN MICROBIOLÓGICA EN LOS CULTIVOS REALIZADOS EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE SEPSIS EN LA UCIN. (N=186)

Agente microbiológico	Número	%
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	22	37.2
<i>Klebsiella</i>	9	15.3
<i>E coli</i>	8	13.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	10.2
<i>Pseudomonas</i>	5	8.5
<i>Enterococo</i>	3	5
<i>Candida sp</i>	2	3.4
<i>Acinetobacter</i>	1	1.7
<i>Citrobacter</i>	1	1.7
<i>Enterobacter</i>	1	1.7
<i>Burkholderia</i>	1	1.7
Total	59	100%

Tabla 4. Principales Motivos de cambio de esquema antimicrobiano empírico.

Motivo de Cambio	Número	%
Mala respuesta clínica	37	46
Germen aislado	32	40
Innecesario	7	9
Complicación o focalización	3	4
Misceláneo	1	1
Total	80	100

Tabla 5. FRECUENCIA DE LOS ESQUEMAS DE ANTIMICROBIANOS EMPÍRICO USADO Y CAMBIO DE ESTOS.

ESQUEMA	FRECUENCIA		CAMBIO	
	n	%	n	%
CEFALOTINA/AMIKACINA	62	40.2	39	62
CEFOTAXIMA/AMIKACINA	21	13.6	11	52
CEFOTAXIMA AMIKACINA METRONIDAZOL	16	10.4	12	75
VANCOMICINA	13	8.4	5	38
IMIPENEM	12	7.8	3	25
IMIPENEM AMIKACINA	10	6.4	3	30
VANCOMICINA-IMIPENEM	4	2.6	1	25
AMFOTERICINA B	2	1.5	0	0
OTROS	14	9	6	42
TOTAL	154	100	80	na