



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL DE LA MUJER**

**“RESISTENCIAS BACTERIANAS Y COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES  
CON SEPSIS NEONATAL TARDÍA MANEJADOS CON ANTIBIÓTICOS DE  
AMPLIO Y BAJO ESPECTRO”**

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA  
MORELIA BAUTISTA GARCÍA**

**ASESORES  
MED. ESP. SUB. AURORA CASARRUBIAS BETANCOURT  
MEDICO NEONATOLOGO  
ASESORA CLINICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**MED. ESP. SUB. JUAN PABLO YALAUARI MEJÍA  
ASESOR CLINICO**

**M.C. DRA. NEYDI OSNAYA ROMERO  
ASESORA METODOLÓGICA**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023**



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.

## II. AUTORIZACIONES

Dr. Manuel Casillas Barrera

---

Director del Hospital de la Mujer

Dr. Blas Escalona García

---

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Dr. Roberto Arizmendi Villanueva

---

Titular del curso de Posgrado en Neonatología

Dra. Aurora Casarrubias Betancourt

---

Asesor principal

Dr. Juan Pablo Yalaupari Mejía

---

Asesor colaborador

### III. DEDICATORIA / AGRADECIMIENTOS

Dedicado a mi mamá, Olivia por siempre estar ahí, creer en mí, darme fortaleza y ánimo, aún en los días más difíciles, que me has enseñado a no desistir, conservar la calma en las dificultades y seguir caminando. A mi papá Marino, que desde el cielo me guía, me protege y me alienta para continuar en este camino con dignidad y respeto. A mi amado esposo Luis Isaac, por sostener mi mano en todo momento, ser mi complemento y hacer que todos mis días sean más felices y provechosos.

Es imposible plasmar toda mi felicidad y todos mis agradecimientos en estas líneas, ya que tengo en mi mente tantas personas.

Agradezco a Dios por permitirme llegar a esta parte del camino con amor, salud y pasión para hacer lo que amo.

Agradezco al Hospital de la Mujer Ciudad de México por darme un espacio para desarrollar mis capacidades, por ayudarme a formar mi propio criterio y habilidades.

A los maestros que tuvieron a bien, compartir su conocimiento, que confiaron que valía la pena, que creyeron que podía dar más y me impulsaron a ser mejor médico.

A la Dra. Aurora Casarrubias Betancourt por aceptar ser mi asesora, brindarme su apoyo y su confianza. Al Dr. Juan Pablo Yalaupari por sus aportaciones. A la Dra. Neydi Osnaya Romero por su paciencia y por ayudarme a darle un mejor enfoque a este proyecto. Sin ustedes, esto no hubiera sido posible.

Y sobre todo agradezco a mis pacientes, esos recién nacidos que llegan a este mundo sin nada, y toman las armas que nosotros ofrecemos para hacer frente a todas las adversidades aún con su corta edad y con sus escasos gramos de peso. Es con ellos, con quien hacemos un compromiso, no solo médico, sino moral y humano. Porque todos los conocimientos y aptitudes sean en beneficio de su salud, y la unión con sus familias.

## IV. INDICE

II. AUTORIZACIONES .....	II
III. DEDICATORIA / AGRADECIMEINTOS.....	III
IV. INDICE .....	IV
V. RESUMEN .....	V
VI. MARCO TEÓRICO .....	6
VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
VIII. JUSTIFICACIÓN.....	19
IX. OBJETIVOS .....	20
X. HIPÓTESIS .....	21
XI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
XII. RESULTADOS .....	28
XIII. DISCUSION.....	42
XIV. CONCLUSIONES.....	45
XV. REFERENCIAS.....	46
XVI. ANEXOS .....	49

## V. RESUMEN

**Introducción.** Las infecciones nosocomiales son complicaciones frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, que se relacionan con incremento de la morbilidad y mortalidad. La sepsis de inicio tardío está relacionada con el entorno nosocomial o comunitario posnatal. El creciente número de cepas multirresistentes, especialmente en los países en desarrollo, es motivo de grave preocupación. **Objetivo.** Identificar la relación que existe entre sensibilidad de los agentes causales y el uso de antibióticos de amplio espectro en sepsis neonatal tardía del servicio de UCIN del Hospital de la Mujer, durante el periodo marzo 2021 al 31 de diciembre de 2021. **Material y métodos.** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 50 pacientes. Se reportó desarrollo bacteriano en 29 de los 50 pacientes. En 37 de los pacientes se utilizó un esquema antimicrobiano de amplio espectro y en 13, un esquema de bajo espectro. De los 29 hemocultivos que presentaron desarrollo bacteriano. Los principales agentes aislados en hemocultivo fueron: *Staphylococcus epidermidis* en 9, *Klebsiella pneumoniae* en 8, y *E. coli* en 3. El mayor número de sensibilidad fue a linezolid, seguida de vancomicina, y gentamicina. Se observó resistencia en 24 de 29 hemocultivos. El mayor número de resistencia se observó a piperacilina tazobactam, meropenem, cefepime y ceftriaxona. Treinta desarrollaron alguna complicación. Las principales complicaciones fueron neumonía, enterocolitis necrosante, y choque séptico. Del total de pacientes 45 presentaron mejoría, fallecieron 4 pacientes, y 1 paciente se trasladó a otra unidad hospitalaria.

**Conclusión.** Debido a la alta mortalidad de sepsis neonatal, se ha normalizado la prescripción empírica de antimicrobianos de amplio espectro; sin embargo, el uso irracional de antibióticos ha desencadenado incremento de las resistencias bacterianas dentro de nuestra UCIN a los antibióticos de primera, segunda y tercera línea. Se debe analizar la técnica correcta para la toma de hemocultivos, debido a la alta incidencia de *Staphylococcus epidermidis*. Este estudio a pesar de contar con una muestra pequeña, es la base para que se sigan realizando más estudios para lograr una validez interna y externa.

**Palabras clave.** Sepsis neonatal, resistencia bacteriana, sensibilidad, complicaciones.

## VI. MARCO TEÓRICO

Las infecciones nosocomiales son complicaciones frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, donde se atiende a pacientes con largas estancias hospitalarias y que son sometidos a procedimientos invasivos, que se relacionan con incremento de la morbilidad y mortalidad, costos materiales, humanos y tiempo de hospitalización. (1)

“La frecuencia de las infecciones nosocomiales varía según el tipo de pacientes que son admitidos, los hábitos en la prescripción de los antibióticos y el número de procedimientos invasivos que se realizan en los pacientes” (1).

La sepsis neonatal se define como Síndrome clínico con alteraciones hemodinámicas cambios, y otras manifestaciones clínicas sistémicas resultantes de la presencia de microorganismos patógenos (bacterias, virus u hongos) en fluidos normalmente estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) en el primer mes de vida. (2). La sepsis neonatal es una causa importante de secuelas neurocognitivas y mortalidad neonatal. (3) A pesar de los avances en la atención perinatal, la sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, con un número estimado de más de 400 000 muertes anuales en todo el mundo. (4) En América Latina y el Caribe las muertes neonatales representan más de la mitad (52%) de todas las muertes en menores de 5 años. (5)

La sepsis de inicio temprano (EOS) ocurre en las primeras 72 h de vida en los recién nacidos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y en los primeros 7 días de vida en los recién nacidos a término. (6) La sepsis de inicio tardío (LOS) se define después de 72 h en recién nacidos ingresados en UCIN y después de 7 días en recién nacidos a término. (6) La excepción a esta definición es la sepsis neonatal causada por *Streptococcus agalactiae*, que, aunque tiene una etiología perinatal, puede ocurrir dentro de los primeros 7 días de vida. (2) “La distinción entre sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía, en un criterio cronológico se usa para señalar diferencias en la epidemiología bacteriana y tiene un impacto en la terapia antibiótica empírica”. (6)

La incidencia de LOS varía entre las unidades neonatales del 11 % al 27 % para los lactantes de muy bajo peso al nacer (MBPN). (7)

La mayoría de los episodios ocurren en bebés prematuros (nacidos antes de las 37 semanas de gestación), bebés muy prematuros (nacidos antes de las 32 semanas de gestación) y con muy bajo peso al nacer (MBPN), lo que indica un peso al nacer de <1500

g). (3) “Sepsis Neonatal Tardía se asocia con el entorno nosocomial o comunitario postnatal, con una incidencia máxima reportada entre el día 10 y 22 de vida”. (3)

El diagnóstico de sepsis de origen tardío en el seguimiento realizado por la red de investigación neonatal del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) durante 11 años, en doce centros que brindaron atención a prematuros menores de 1.000 gramos y edades gestacionales 22-286/7 de edad gestacional fue del 34 al 41%. (8)

La incidencia de Sepsis Neonatal Tardía ha aumentado en paralelo con la mejora de la supervivencia de los bebés prematuros, especialmente en aquellos con muy bajo peso al nacer, lo que indica el papel de la hospitalización y los dispositivos médicos de soporte vital en la patogénesis de la Sepsis Neonatal Tardía. (6)

Factores de riesgo asociados a sepsis tardía

“La incidencia de sepsis neonatal tardía está inversamente asociada con el peso al nacer (BW)”. (9) De manera similar, el 36,3 % de los recién nacidos con edad gestacional (EG) <28 semanas tuvo al menos un episodio de sepsis tardía, en comparación con el 29,6 %, 17,5 % y 16,5 % de prematuros moderados (EG de 29 a 32 semanas), prematuros tardíos (EG de 33 a 36 semanas) y recién nacidos a término. (9)

El aumento de la estancia en la UCIN, la duración del uso de la vía central y la ventilación mecánica se confirmaron como factores de riesgo para todas las edades gestacionales, presumiblemente debido a la interrupción de las funciones de barrera normales y la exposición a fuentes patógenas (3)

Se ha demostrado que las emulsiones lipídicas intravenosas, que forman parte esencial de la NP, afectan la función inmune (7). Por lo tanto, la NP podría ejercer un riesgo adicional de LOS en recién nacidos prematuros a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico ya inmaduro del bebé prematuro. (7) El consenso Colombiano de Sepsis tardía toma en cuenta además el uso de esteroides y/o bloqueadores H2 y la exposición previa a antibióticos de amplio espectro. (8)

La sepsis neonatal tardía suele estar relacionada con la atención médica, siendo los procedimientos invasivos, como el posicionamiento y uso de accesos vasculares centrales, o la ventilación mecánica, factores de riesgo bien conocidos. (7)

Casi toda la evidencia disponible muestra que retrasar la alimentación enteral aumenta el riesgo de patógenos gramnegativos, no solo por la protección inmunológica que brinda la alimentación temprana, al promover el establecimiento de una flora intestinal saludable,



sino también porque los recién nacidos que no se alimentan pasan períodos más largos de Nutrición Parenteral Total y necesidad de vía central. (7)

#### Patógenos causantes de sepsis tardía

La etiología de la sepsis neonatal tardía puede variar según cada centro de salud. (10)

Según la Red Americana de Neonatología, en el 79% de las situaciones los microorganismos identificados son Grampositivos, con coagulasa-negativos Estafilococo ocurriendo en el 57% del total y estafilococo aureus en 12%. (2) Los microorganismos gramnegativos constituyen el 19% del total, con Escherichia coli siendo el más frecuentemente identificado entre ellos, representando el 7% del total. (2) Los hongos se encuentran en el 6% de los casos de sepsis neonatal tardía. (2)

Los estafilococos coagulasa negativos (CONS, por sus siglas en inglés) se han convertido en los patógenos predominantes de LOS, y representan entre el 53,2 % y el 77,9 % de LOS en los países industrializados y entre el 35,5 % y el 47,4 % en algunas regiones en desarrollo. (9) No obstante los patógenos más repetidos entre los estudios son: Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp, Staphylococcus coagulasa negativa, Staphylococcus aureus resistente a meticilina y Pseudomonas aeruginosa. (10) Las series más grandes en México difieren muy poco de este patrón etiológico, con pequeñas diferencias en la prevalencia de algunos de estos patógenos. (10)

El papel de las infecciones virales nosocomiales generalmente se subestima, principalmente debido a la escasez de datos epidemiológicos, pero existe evidencia de que la etiología viral de la sepsis puede representar el 1% de los casos y no debe subestimarse. (4) El patrón de distribución de los patógenos causales varía según las regiones y puede cambiar con el tiempo dentro del mismo hospital debido a las características demográficas de los pacientes, la colonización de la microflora del entorno nosocomial y la política de uso de antibióticos. (10)

En los recién nacidos prematuros y con MBPN, alrededor del 20 % de los episodios de sepsis son causados por patógenos gramnegativos y ahora se ha descrito bien la relación entre la colonización del tracto gastrointestinal y la sepsis. (6) Los patógenos causantes de sepsis más comunes fueron CoNS, S. aureus, y E. coli. En los recién nacidos a término, los organismos grampositivos fueron los patógenos más recurrentes (64 %), mientras que las bacterias gramnegativas representaron el 26 % de los cultivos positivos y E. coli (14%) fue el organismo más prevalente en este grupo. (6) Los hongos causaron el 5% de las sepsis de inicio tardío entre los recién nacidos a término. (6) En general, los CoNS tienen una

relevancia epidemiológica particular, ya que son el agente causante más frecuente de sepsis neonatal de aparición tardía, independientemente de la edad gestacional. (6)

Cabe señalar que la aplicación de antibióticos de amplio espectro en las últimas décadas ha contribuido al aumento de la incidencia de bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN MDR), que representan aproximadamente el 20% de los casos de bacteriemia y se asocian con un 2,8 -veces de aumento en la tasa de mortalidad neonatal. (3)

#### Diagnóstico clínico sepsis neonatal

El diagnóstico de sepsis en el RN no es fácil, ya que muchos de los signos son inespecíficos. (11) Los signos clínicos son de diferentes sistemas y se pueden agrupar de la siguiente manera: a) apnea, dificultad para respirar, cianosis; b) taquicardia o bradicardia, mala perfusión o shock; c) irritabilidad, letargo, hipotonía, convulsiones; d) distensión abdominal, vómitos, intolerancia alimentaria, residuo gástrico, hepatomegalia; e) ictericia inexplicable; f) inestabilidad de la temperatura corporal; g) petequias o púrpura. (2)

La clave es combinar los factores de riesgo maternos con el estado clínico del RN para refinar el riesgo de sepsis neonatal precoz. Por ejemplo, no es lo mismo el riesgo de temperatura materna  $> 38^{\circ}\text{C}$ , que el de rotura prolongada de membranas  $\pm 18$  horas, que el uso de antibióticos maternos de amplio espectro, o que haya sido insuficiente ( $< 4$  horas) el antibiótico específico para estreptococo, o la combinación de algunos o de todos los factores en RN que están sintomáticos que en aquellos asintomáticos. (11)

El grupo Kaiser Permanente del Norte de California, que abarca 14 hospitales con atención obstétrica y neonatal, estaba preocupado por la solicitud excesiva de pruebas para descartar sepsis neonatal y el uso excesivo de antibióticos por sospecha de sepsis neonatal temprana, por lo que creó una calculadora para recién nacidos con una edad gestacional de 34 semanas o más, que tiene en cuenta la edad gestacional, el tiempo de ruptura de la membrana amniótica, la temperatura corporal materna, la presencia o ausencia de *Streptococcus agalactiae* colonización y uso o no de antibióticos en el período inmediatamente anterior al parto para determinar la probabilidad de que un recién nacido tenga sepsis neonatal temprana. (2) Teniendo en cuenta la importancia de algunos signos clínicos, especialmente los de origen respiratorio, se ha mejorado la calculadora incluyendo los signos clínicos del recién nacido en las primeras 24 h de vida. (2)

#### Nuevos enfoques para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía

Uno de los mayores retos del manejo de la sepsis neonatal es hacer un diagnóstico correcto. (9) Muchas de las complicaciones de la prematuridad como el síndrome de dificultad respiratoria o las malformaciones cardíacas congénitas pueden presentarse de forma similar a la sepsis neonatal y en ocasiones son indiferenciables clínicamente. (9) El hemocultivo sigue siendo la herramienta diagnóstica definitiva para la sepsis neonatal. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. (5) este método de prueba de "estándar de oro" requiere mucho tiempo y puede producir resultados falsos positivos y falsos negativos, lo que puede atribuirse a las dificultades para discriminar una verdadera infección CONS de la contaminación de la muestra. (10) Un diagnóstico oportuno y preciso de sepsis neonatal tardía es de suma importancia, dada la tasa de mortalidad y los resultados adversos a largo plazo asociados con sepsis neonatal tardía. (6)

Las limitaciones inherentes a la técnica del hemocultivo han dado impulso a una extensa búsqueda de biomarcadores para diagnosticar sepsis neonatal tardía. (10) La probabilidad de aislar el patógeno con 0,5 ml de sangre disminuyó a partir de concentraciones inferiores a 4 UFC/ml, en comparación con 1 ml o más de la muestra. (9) Para calificar como un biomarcador ideal, se deben cumplir muchos criterios, como un volumen de sangre pequeño, alta sensibilidad y especificidad, altos valores predictivos positivos y negativos, tiempo de respuesta de laboratorio corto, disponibilidad de cabecera las 24 horas y un precio razonable. (9)

Ningún índice del hemograma completo posee la sensibilidad adecuada para descartar de forma fiable la sepsis neonatal de aparición tardía, por lo que se recomienda que deben obtenerse cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) e iniciar antibióticos empíricos sin demora, en los neonatos con sospecha de sepsis neonatal de aparición tardía. (9) El número de neutrófilos, la proporción de neutrófilos inmaduros a totales y la proteína C reactiva (CRP) prometen permitir un diagnóstico rápido y preciso de LOS. (12) La detección secuencial de PCR puede ayudar a descartar infecciones microbianas de manera oportuna, facilitando el cese temprano del tratamiento antibiótico. (5) Recientemente, los métodos de base molecular han surgido como herramientas de diagnóstico prometedoras para la sepsis neonatal. (9) Los signos inespecíficos de la infección de aparición, en particular en los nacidos prematuros, combinados con el alto riesgo de morbilidad y mortalidad, han subrayado la necesidad de un diagnóstico preciso de la sepsis neonatal. (12) Han sugerido innumerables pruebas de laboratorio auxiliares como biomarcadores potenciales para la sepsis neonatal; estos incluyen PCR,

hemogramas completos con diferencial, procalcitonina, una variedad de interleucinas y presepsina. (11)

La punción lumbar ciertamente se recomienda en recién nacidos con sepsis tardía, especialmente aquellos con hemocultivos positivos. (9)

Estudios recientes muestran que el monitoreo de los datos fisiológicos que se muestran constantemente en los recién nacidos es un método prometedor para predecir la sepsis clínica o comprobada. (13) El mayor avance en este campo es el monitoreo de las características de la frecuencia cardíaca, y la razón es que la variabilidad reducida y las desaceleraciones transitorias en la frecuencia cardíaca, en parte mediadas por citocinas inflamatorias, indican una alta probabilidad de sepsis inminente. (13)

#### Tratamiento antibiótico de la sepsis tardía

Debido a los posibles resultados negativos asociados con los casos sépticos perdidos, se inicia un tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de sepsis neonatal tardía. Una opción ideal de agentes antimicrobianos es cubrir los patógenos más comunes sin generar presión de selección para la resistencia a los antibióticos. (9) La administración de antibióticos en el recién nacido se ha asociado con alteraciones en el microbioma intestinal y un mayor riesgo de enfermedades neonatales. (12)

Actualmente, la terapia de primera línea recomendada es (o ampicilina) combinada con gentamicina. (4) Los datos recientes de vigilancia nacional del Reino Unido mostraron que la gran mayoría de los organismos aislados de las muestras de sangre de sepsis neonatal tardía (95%–97%) eran susceptibles a gentamicina + flucloxacilina y gentamicina + amoxicilina/penicilina, lo que sugiere que la guía actual para la terapia empírica es adecuada y la mayoría de la sepsis neonatal tardía. (4) Los casos pueden tratarse adecuadamente con antibióticos de espectro reducido. (4) Sin embargo, en muchos países y regiones del mundo, se ha identificado un patrón diferente de microorganismos causales, y se requiere que el régimen antibiótico de primera línea se adapte a la epidemiología patógena local. (5)

La terapia empírica debe cubrir una amplia gama de patógenos que probablemente causen la infección, reconociendo que, en raras circunstancias, esto puede no cubrir completamente los patógenos muy inusuales. (11) La "terapia de amplio espectro" se refiere al uso de la terapia antimicrobiana de "uno o varios medicamentos" con actividad contra múltiples grupos de bacterias / patógenos. (6) La terapia de amplio espectro se recomienda para la terapia empírica inicial de niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica

sepsis asociada para aumentar la probabilidad de que la terapia empírica inicial sea efectiva contra los patógenas causales. (14)

Para el manejo del RN con sepsis neonatal tardía documentada, con hemocultivos positivos, los antibióticos se basan en la mejor sensibilidad de los gérmenes y la duración depende del microorganismo y del sitio de infección. (8) (4) Para el tratamiento de gérmenes multi resistentes como *Klebsiella pneumoniae* productora de Beta-lactamasas de espectro extendido y de otras entero bacterias multi resistentes, se puede considerar el uso de Carbapenémicos, pero hay infecciones por bacterias Gram negativas carbapenémico-resistentes. (9)

Se recomienda como esquema antibiótico empírico en sepsis neonatal de aparición tardía, basado en los datos de la literatura actual, la combinación de una penicilina anti estafilocócica tipo oxacilina más un amino glucósido (gentamicina o amikacina). (10)

Conociendo el riesgo y el beneficio incierto de la terapia empírica con vancomicina, se recomienda, que este antibiótico debiera ser reservado para el manejo de bacteriemia por estafilococo coagulasa negativo (SCN) probada y persistente con resistencia a oxacilina, o bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) documentada, o colonización por SAMR, o infecciones previas por SAMR. (15)

Con respecto a vancomicina, se recomienda no usarla de manera empírica. (15) Como su uso se asocia con mayores eventos adversos y no cambios en la mortalidad, la terapia dirigida está supeditada a tener bacteriemia por SCN confirmada con resistencia a oxacilina o bacteriemia por SAMR documentado o pacientes identificados con colonización por SAMR o infecciones por SAMR previas. (15)

Varios estudios han demostrado que no usar vancomicina en el régimen antibiótico empírico inicial no aumenta la mortalidad, la duración de la bacteriemia y las complicaciones atribuidas a la sepsis neonatal tardía. (2) El uso indiscriminado y excesivo de vancomicina es un factor importante en la aparición de flora multirresistente y el aumento de la incidencia de infecciones fúngicas invasivas. (2)

En cuanto a meropenem, se recomienda que su uso está indicado en UCIN dirigido a pacientes severamente enfermos, con sepsis neonatal de aparición tardía sospechada o probada por bacilos Gram negativos productores de B-lactamasas de espectro extendido. (10)

Como terapia empírica recomendamos la utilización de ampicilina más gentamicina o cefotaxima (según la epidemiología del servicio), y en caso de RN con catéter invasivo, sustituir la ampicilina por vancomicina o teicoplanina a las dosis indicadas en la tabla 21-3.

Antibióticos de primera y segunda línea: ampicilina (98,5%), gentamicina (84,4%), amikacina (65,6%) y cefotaxima (83,3%). (15)

Debido a los posibles resultados negativos asociados con los casos sépticos perdidos, se inicia un tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de sepsis neonatal tardía. (13) Una opción ideal de agentes antimicrobianos es cubrir los patógenos más comunes sin generar presión de selección para la resistencia a los antibióticos. (13) Actualmente, la terapia de primera línea recomendada es flucloxacilina (o ampicilina) combinada con gentamicina. (5) Los datos recientes de vigilancia nacional del Reino Unido mostraron que la gran mayoría de los organismos aislados de las muestras de sangre de sepsis neonatal tardía (95%–97%) eran susceptibles a gentamicina+flucloxacilina y gentamicina+amoxicilina/penicilina, lo que sugiere que la guía actual para la terapia empírica es adecuada (15)

#### Resistencia a los antibióticos

El creciente número de cepas multirresistentes, especialmente en los países en desarrollo, es motivo de grave preocupación. (13) Aparte de la selección de antibióticos, la duración del tratamiento es otro factor importante a considerar en las terapias antibióticas empíricas. (13)

Los riesgos de la resistencia a los antibióticos han sido reconocidos como un asunto de seguridad de las naciones en la 66.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud en 2013. (16)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan 3.7% de nuevos casos en todo el mundo. (17)

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) estiman que 25.000 muertes al año son consecuencia directa de una infección multirresistente. (18)

Se han mencionado diversos factores como contribuyentes a la emergencia de resistencias bacterianas; por ejemplo, el uso indiscriminado de antibióticos, la falta de desescalamiento antimicrobiano y el prolongar días de antibiótico de forma innecesaria (4)

Como lo demostró un estudio de cuatro unidades asiáticas, el 37 % de todos los organismos gramnegativos eran resistentes a la gentamicina y aproximadamente un tercio eran resistentes tanto a la gentamicina como a las cefalosporinas de tercera generación. (7)

Recientemente, las bacterias resistentes más comunes han sido reportadas como los patógenos “ESKAPE” (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Neumonía por

Klebsiella, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacterespecies). (19)

En el caso de Latinoamérica, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, y *P.aeruginosa* son los gérmenes aislados con mayor frecuencia en la población neonatal. (5) Preocupan las tasas de infección general en UCIN y UCI pediátrica, las cuales son más altas en América Latina comparado con los países desarrollados (5-36% vs 6-15%). Adicionalmente, un tercio de los pacientes en UCIN mueren, siendo mayor en los neonatos con bajo peso al nacer y aquellos con infecciones por Bacilos Gram Negativos (BGN). (13)

Estos patógenos son a menudo resistentes por lo menos a una clase de antibióticos usados de forma estándar en el tratamiento de los neonatos, incluyendo betalactámicos y aminoglucósidos. (13) Entre los mecanismos de resistencia expresados se encuentran la producción de enzimas que inactivan o alteran el sitio diana del antibiótico (Ej: betalactamasas, carbapenemasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos), disminución de la permeabilidad al antibiótico (cierre de porinas) y remoción del antibiótico dentro de la bacteria (bombas de expulsión). (13) La resistencia que expresa *E. coli* es multifactorial, y se da principalmente por la producción de betalactamasas, las cuales son enzimas que median la destrucción de los betalactámicos por medio de hidrólisis. (13) Por su parte, *Pseudomonas aeruginosa* posee resistencia por múltiples mecanismos entre los que se encuentran la producción de betalactamasas, bombas de expulsión y cierre de porinas, lo que hace que antibióticos como las penicilinas de espectro ampliado, cefalosporinas y carbapenémicos puedan ser ineficaces en el tratamiento. (15)

En un estudio nacional de prevalencia realizado para elRed de Prevención Pediátrica en 29 UCIN en los Estados Unidos, el 43,3 % de todos los pacientes estaban recibiendo antimicrobianos en la fecha de sondaje; El 22,7% recibía un agente, el 58,5% dos agentes, el 15,5% tres, el 2,9% cuatro y el 0,4% cinco. Los agentes más comunes fueron gentamicina (22,3%), ampicilina (20,4%), vancomicina (10,9%), cefotaxima (6,6%) y tobramicina (3,1%). (20)

Con el fin de investigar los efectos de la terapia antibiótica empírica en la selección de cepas bacterianas resistentes, evaluaron a 436 lactantes ingresados en 2 UCIN dentro del mismo hospital sometidos a dos regímenes diferentes de terapia antibiótica empírica según el espectro de actividad (bajo espectro vs amplio espectro) y posteriormente intercambiado después de 6 meses. (21) Los investigadores demostraron que el riesgo relativo de colonización con cepas resistentes por cada 1000 pacientes en riesgo era 18 veces mayor

en el grupo de régimen de amplio espectro (penicilina o flucloxacilina más tobramicina) que en el grupo de régimen de espectro reducido (amoxicilina más cefotaxima). (21)

La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad a la cual aparece la resistencia ya que se ve condicionada por la aparición de mecanismos enzimáticos fácilmente compartidos a través de plásmidos entre las bacterias. (15) Los mecanismos de resistencia son resultado de la presión selectiva que ejercen los antibióticos, por lo tanto, a mayor exposición habrá mayor aparición de resistencia. (15)

#### Prevención de sepsis neonatal tardía

Dado que el tratamiento de la sepsis no siempre protege a los bebés del riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico a largo plazo, la mejor estrategia es prevenir en lugar de tratar la sepsis neonatal tardía. (9) Hasta ahora, el cumplimiento de los protocolos de control de infecciones sigue siendo la piedra angular de la prevención de sepsis neonatal tardía. (9) Los paquetes estandarizados de cuidado de catéteres utilizados en 24 UCIN de Ohio también demostraron ser efectivos al reducir el 20 % de sepsis neonatal tardía. (9) La reducción de la ventilación mecánica asistida, la aplicación temprana de presión positiva continua en las vías respiratorias, la administración temprana de surfactante y estrategias óptimas de alimentación. (9) Además, los sistemas de vigilancia a nivel nacional pueden contribuir a la reducción de sepsis neonatal tardía neonatales al proporcionar datos de vigilancia continuos para la gestión de calidad y la evaluación comparativa entre instituciones. (9) Es de destacar que las colaboraciones interdisciplinarias en la interfaz de la microbiología y la inmunología han inspirado recientemente nuevas estrategias. (3)

Aunque teóricamente prometedor, el uso de probióticos en ensayos clínicos ha revelado resultados inconsistentes con respecto a la prevención de la sepsis nosocomial, y los metanálisis mostraron que los probióticos no redujeron significativamente la incidencia de sepsis en comparación con los controles. (9)

Está demostrado que la alimentación con leche humana iniciada dentro de las primeras 72 h después del nacimiento se asoció con una reducción de aproximadamente tres veces en el riesgo de sepsis neonatal tardía. (9)

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), que pueden mejorar la actividad opsonina, la activación del complemento, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la fagocitosis de neutrófilos, no mostraron ningún efecto profiláctico sobre la sepsis neonatal. (9)



La higiene de manos sigue siendo una de las medidas más efectivas para reducir las infecciones asociadas con los proveedores de atención. (22) No existen pruebas convincentes de ningún efecto beneficioso del lavado corporal completo con antisépticos, como el baño con clorhexidina, en los recién nacidos prematuros. (22)

#### Morbilidad y mortalidad

La mortalidad en Unidades de Cuidados intensivos neonatales puede llegar a ser hasta del 11%. (11) Las tasas de mortalidad de la sepsis neonatal varían según la edad gestacional y el patógeno.(2) En recién nacidos a término, las tasas son bajas: 0.3% para sepsis tardía. Para bebés nacidos entre 22 y 24 semanas, la tasa de mortalidad es más alta y se acerca a casi al 4% para sepsis tardía. Las infecciones por grampositivos tienen una tasa de mortalidad del 10%. (2) Las infecciones por gramnegativos se asocian con un peor pronóstico y conllevan una tasa de mortalidad del 45 %, lo que provoca el 60 % de todas las muertes por sepsis tardía. (2)

La mortalidad en el contexto de la sepsis se presenta en base a los resultados de estudios únicos, por lo que la interpretación ha sido cuidadosa. 10) Además del aumento de la mortalidad, los lactantes con MBPN que sobreviven a los episodios de sepsis tienen un mayor riesgo de desarrollar morbilidades, como enfermedad pulmonar crónica, conducto arterioso permeable, estancia hospitalaria prolongada y deterioro del desarrollo neurológico. (5)

#### Optimización del uso de antibióticos

El control de antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales debe estar basados en el CDC (Centers for Disease Control and Prevention), IDSA, Society for Healthcare Epidemiology of America, que el control de antibióticos debe estar a cargo de la Integración de un equipo multidisciplinario: neonatólogos, infectólogos, pediatras, médicos en formación, enfermeras, químico farmacéutico y microbiólogos. (23)

Para disminuir el abuso de antibióticos hay que contar en cada UCIN con un comité de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) cuya función será: a) Cada día efectuar un censo de los antimicrobianos prescritos, b) Correlacionarlos con los cultivos y la prevalencia de microorganismos y la resistencia bacteriana en esa UCIN (23) Indicar si los antibióticos o el antibiótico están justificados para cada RN individual. (23)

Así, en los últimos años en España como en otros países, se han producido varias iniciativas para la administración de antimicrobianos. (24) En 2012 la Sociedad Española

de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), junto con la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicaron un documento de consenso sobre AMS y lo denominaron Programas para la Optimización del Uso de Antibióticos (PROA)(24) Esta fue una revisión de la evidencia hasta el momento sobre cómo desarrollar las actividades de AMS, especialmente en los hospitales. (24)

A pesar de que España sigue estando entre los países con mayor consumo de antibióticos en Europa, todos estos esfuerzos se traducen en una caída del consumo del 4,78% entre 2016 y 2017, teniendo las Comunidades Autónomas reducciones de hasta el 10%, lo que constituye una cifra muy progreso significativo. (24)

La iniciativa nacional de administración de antimicrobianos más importante para entornos de atención a corto plazo es la campaña Get Smart de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades iniciada en 2011, el objetivo de esta campaña es promover el uso oportuno y apropiado de antibióticos para pacientes hospitalizados. (25)

Las principales estrategias para la optimización de antibióticos son: realizar auditorías prospectivas con intervenciones, retroalimentación y cooperar con el personal local de microbiología y control de infecciones para monitorear periódicamente la idoneidad de los regímenes de antibióticos, ya que el patrón de los patógenos causantes y el perfil de resistencia a los antibióticos pueden cambiar con el tiempo y variar geográficamente. (12)

Reducir la administración de antibióticos al comienzo de la vida y asegurar el cese del tratamiento antibiótico empírico cuando se obtienen resultados de hemocultivos negativos. (12) La terapia antibiótica empírica debe ser guiada a partir de los patrones de resistencia locales y los microorganismos más comunes presentes en cada UCIN. (2)

## VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada año se presentan cuatro millones de muertes neonatales en el mundo y 35% son debidas a procesos infecciosos. La infección nosocomial neonatal más frecuente es la sepsis neonatal (entre 21 y 56 %), seguida de la neumonía (13.9 y 30 %); en otros órganos y sistemas, las frecuencias son menores.

En la actualidad, las infecciones nosocomiales son complicaciones frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, lo que condiciona un aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria con las consecuentes complicaciones en la morbi mortalidad de los pacientes y aumento del costo de la hospitalización.

En los recién nacidos, la sospecha diagnóstica de infección nosocomial es más frecuente que la infección nosocomial confirmada, lo que motiva el uso de antibióticos de amplio espectro, que predispone a los pacientes a cepas resistentes, incremento en la estancia intrahospitalaria y mortalidad. Se estima que la mortalidad debida a infecciones nosocomiales oscila entre 2 y 11 % en las unidades de cuidados intensivos neonatales

Por lo anterior se pretende realizar un proyecto de investigación que nos permita dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación

1. ¿Los esquemas de antibiótico de amplio espectro utilizados en sepsis neonatal tardía causan mayor número de resistencias y complicaciones que los esquemas de antibiótico de bajo espectro?

## VIII. JUSTIFICACIÓN

El hospital de la mujer, es un centro de referencia de pacientes, en el año 2021 se registraron 5347 nacimientos, de los cuales 309 recién nacidos, ameritó ingresar al servicio de UCIN, que corresponde a un 5.7%. Del total de ingresos, las infecciones nosocomiales ocuparon un 26.2% de los diagnósticos de los recién nacidos hospitalizados; el 81% corresponde a sepsis neonatal, y la sepsis neonatal tardía corresponde a un 66.4% de estos casos, con una mortalidad del 6.1%.

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud OMS estima que en el mundo fallecen alrededor de 5000 neonatos por año, 98% ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30-40% de las muertes. La sepsis neonatal condiciona un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y mayor costo de atención.

De ahí la importancia de describir agentes causales, sus patrones de resistencia, sensibilidad y esquemas de antibiótico utilizados en el servicio de UCIN del Hospital de la Mujer, de tal manera que los resultados puedan servir como base para un estudio prospectivo que nos ayude a elegir el mejor esquema antibiótico y así disminuir las resistencias bacterianas, estancia intrahospitalaria, complicaciones y mortalidad.

## IX. OBJETIVOS

### a) General:

Identificar la relación que existe entre sensibilidad de los agentes causales y el uso de antibióticos de amplio espectro en sepsis neonatal tardía del servicio de UCIN del Hospital de la Mujer, durante el periodo marzo 2021 al 31 de diciembre de 2021.

### b) Específicos:

1. Describir los esquemas de antibiótico de amplio espectro utilizados en el servicio de UCIN del Hospital de la Mujer del periodo de 01 de marzo 2021 al 31 de diciembre de 2021.
2. Describir los microorganismos causales aislados de sepsis neonatal tardía en el servicio de UCIN del Hospital de la Mujer del periodo de 01 de marzo 2021 al 31 de diciembre de 2021.
3. Describir la sensibilidad a los antibióticos en los agentes causales aislados en sepsis neonatal tardía en el servicio de UCIN del Hospital de la Mujer del periodo de 01 de marzo 2021 al 31 de diciembre 2021.
4. Describir las complicaciones que se presentaron en sepsis neonatal tardía en el servicio de UCIN del Hospital de la Mujer del periodo de 01 de marzo 2021 al 31 de diciembre 2021.

## **X. HIPÓTESIS**

Los pacientes con mayores factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal tardía manejados con un esquema de amplio espectro, presentan mayor numero incidencia de resistencias bacterianas y mayor número de complicaciones que los pacientes que se manejan con esquemas de antibiótico de bajo espectro.

## XI. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Tipo y diseño de estudio:

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo, observacional, retrospectivo y analítico, que se llevará a cabo en el Hospital de la Mujer de la CDMX en el periodo de 01 de junio 2021 al 31 octubre 2022.

La revisión de los expedientes clínicos de los pacientes la llevará a cabo un alumno de segundo año del curso de Neonatología.

Se revisarán los expedientes proporcionados por el servicio de Archivo y se recabarán los datos en una base de datos en el programa SPSS 24 y en planilla electrónica Excel 2010 del Office Windows con las variables descritas en la metodología del estudio.

### b)

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión.

Expedientes de recién nacidos hospitalizados en el servicio de UCIN del Hospital de la Mujer del periodo marzo 2021 al 31 diciembre 2021, con más de 3 días de vida extrauterina que ingresaron con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, que cuenten con hemocultivo como parte del abordaje.

- Criterios de exclusión

Expedientes clínicos que se encuentren incompletos

### c) Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE SEGÚN SU NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA Y VALORES
ANTECEDENTE INFECCIÓN MATERNA	La mayoría de las infecciones maternas (urinarias, vaginosis bacterianas y el herpes	Cuantitativa	Numérica	1.- Si 2.-No

	genital) afectan el trabajo de parto o la elección del método de parto.			
SEXO	Carácter sexual secundario del paciente corroborado por el examen físico.	Cualitativa	Numérica	1.- Hombre 2.- Mujer
PESO AL NACIMIENTO	Peso en gramos del RN al momento del nacimiento	Cuantitativa	Numérica	Peso en gramos
EDAD GESTACIONAL	Estimación de la edad gestacional de un neonato acorde a características físicas y neurológicas.	Cuantitativa	Numérica	Edad en número de semanas de gestación
CATÉTER UMBILICAL	Acceso vascular central colocado en los vasos umbilicales al nacimiento.	Cuantitativa	Numérica	1.- Si 2.- No
CATÉTER PICC	Acceso vascular de inserción periférica	Cuantitativa	Numérica	1.- Si 2.- No
CATÉTER YUGULAR	Acceso vascular central de inserción subclavia o femoral	Cuantitativa	Numérica	1.- Si 2.- No
NUTRICIÓN PARENTERAL	Soporte nutricional administrado vía intravenosa y a través de un acceso vascular central.	Cuantitativa	Numérica	1.- Si 2.- No
VENTILACIÓN MECÁNICA	Asistencia mecánica que asiste la función pulmonar cuando ésta no se puede llevar a cabo por el paciente.	Cuantitativa	Numérica	1.- Si 2.- No



ESQUEMA ANTIBIOTICO UTILIZADO	Terapia antimicrobiana utilizada	Cuantitativo	Nominal	1.- Bajo espectro 2.-Amplio espectro
DURACION DEL ESQUEMA ANTIBIOTICO	Cantidad de días de duración del esquema antibiótico en el paciente	Cuantitativa	Numérica	Numero en días
HEMOCULTIVO	Método diagnóstico que se realiza para detección de microorganismos en sangre, para posteriormente realizar la identificación y susceptibilidad antimicrobiana.	Cuantitativo	Nominal	1.- Desarrollo bacteriano 2.- Sin desarrollo bacteriano
AGENTE INFECCIOSO AISLADO	Microorganismo capaz de producir una infección o una enfermedad aislado en hemocultivo.	Cuantitativo	Nominal	Agente infeccioso aislado en hemocultivo. 1.- Staphylococcus epidermidis 2.- Klebsiella pneumoniae 3.- Staphylococcus lugdunensis 4.-E. coli 5.- Staphylococcus coagulasa negativo 6.- Enterococcus faecalis 7.- Staphylococcus lentus 8.-Acinetobacter baumannii 9.- Psychrobacter phenylpyruvicus 10.- Sin desarrollo

SENSIBILIDAD REPORTADA EN ANTIBIOGRAMA	Prueba que mide la sensibilidad de una bacteria frente a diferentes antimicrobianos in vitro y a partir de estos resultados predice la eficacia in vivo.	Cuantitativo	Numérica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Vancomicina</li> <li>2.- Linezolid</li> <li>3.- Teicoplanida</li> <li>4.- Amikacina</li> <li>5.- Trimetoprim-Sulfametoxazol</li> <li>6.-Piperacilina-Tazobactam</li> <li>7.- Levofloxacino</li> <li>8.- Gentamicina</li> <li>9.- Cefotaxima</li> <li>10.- Cefepime</li> <li>11.- Ciprofloxacino</li> <li>12.- Sin desarrollo</li> </ol>
RESISTENCIA BACTERIANA	La capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas.	Cuantitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Si</li> <li>2.-No</li> </ol>
COMPLICACIONES	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado.	Cuantitativo	Numérica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Neumonía</li> <li>2.-Enterocolitis necrosante</li> <li>3.- Choque séptico</li> <li>4.- Hemorragia intraventricular</li> <li>5.- Infección de vías urinarias</li> <li>6.- Ninguna</li> </ol>
DESTINO DE PACIENTE	La mortalidad estudia la frecuencia	Cuantitativo	Numérica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Alta</li> <li>2.- Defunción</li> </ol>

	del número de defunciones ocurridas en una población, área geográfica y período determinado.			3.- Traslado
--	--	--	--	--------------

#### d) Recolección de datos

Se solicitó al departamento de Infectología una relación de los pacientes hospitalizados durante el periodo de 01 junio 2021 a 31 mayo de 2022 a diciembre del 2020, con diagnósticos de Sepsis Neonatal.

Se solicitó al departamento de archivo clínico del hospital de la mujer proporcione expedientes con base a la solicitud previamente descrita.

Para recolectar la información de los registros médicos, se utilizó una ficha de recolección de datos. (Anexo 1)

Se realizará el análisis estadístico de los datos, para posteriormente elaborar las gráficas y tablas donde se expresen dichos datos.

#### e) Análisis Estadístico

Se realizó una base de datos en programa SPSS, en base a la cual se utilizó estadística descriptiva, por medio de:

Medidas tendencia central para variables de distribución normal

Medida de tendencia de dispersión para variables sin distribución normal

- Rango, media, mediana, proporciones o porcentajes:
  - Variables cuantitativas: Edad gestacional, peso al nacimiento.
- Medidas de tendencia central y dispersión
  - Variable nominal dicotómica: Sexo, catéter umbilical, catéter percutáneo, fototerapia, Nutrición parenteral, Hemocultivo.

Los resultados se presentarán en frecuencias y porcentajes

Se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos), para representar los resultados obtenidos al analizar las variables deseadas.

f) Consideraciones éticas y bioéticas

De acuerdo con las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en Materia de Investigación, se trata de un estudio sin riesgo, a los pacientes se les identificó con iniciales por lo que no se compromete la confidencialidad de los datos del paciente, no se llevó a cabo ninguna maniobra con los sujetos estudiados, por lo que no se requiere de consentimiento informado. Se aprobó, además, por el comité de investigación del Hospital de la Mujer Ciudad de México.

## XII. RESULTADOS

De los datos obtenidos durante los 10 meses en que se realizó el estudio, de los cuáles se registraron 4860 nacimientos, se obtuvo una muestra de 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con una incidencia de sepsis neonatal del 0.6%.

De los cuales, se observó que 32 de las madres cuentan con antecedente de infección materna, mientras que 18 no presentaron antecedente de infección materna. (Figura 1).

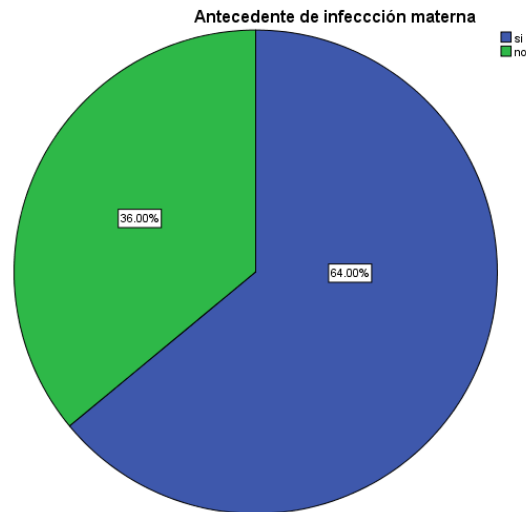


Figura 1. Presentaron infección materna 32, de las 50 madres estudiadas.

Se observó una proporción del 54% (27) pertenecían al género masculino (Figura 2).

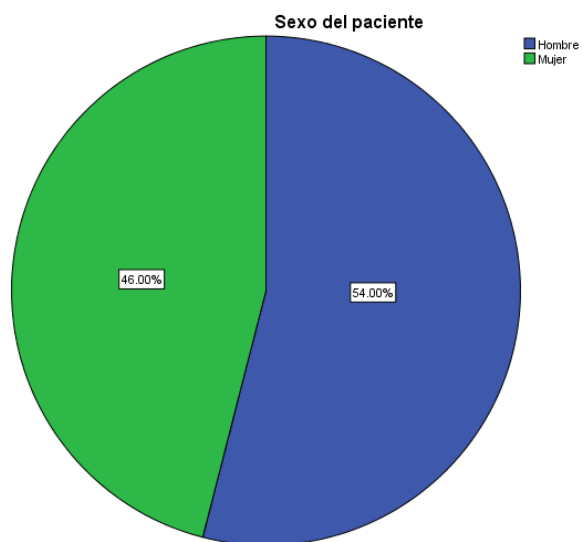


Figura 2. Del total de 50 pacientes, el 54% corresponde a sexo masculino y el 46% mujeres

De acuerdo a la edad gestacional, 20 recién nacidos correspondían a prematuro moderado (32-34 SDG), 13 a muy prematuro (29-31SDG), 8 a prematuro extremo (<28 SDG), 7 prematuro tardío (35-36 SDG), y 2 a recién nacidos de término (37-41 SDG).

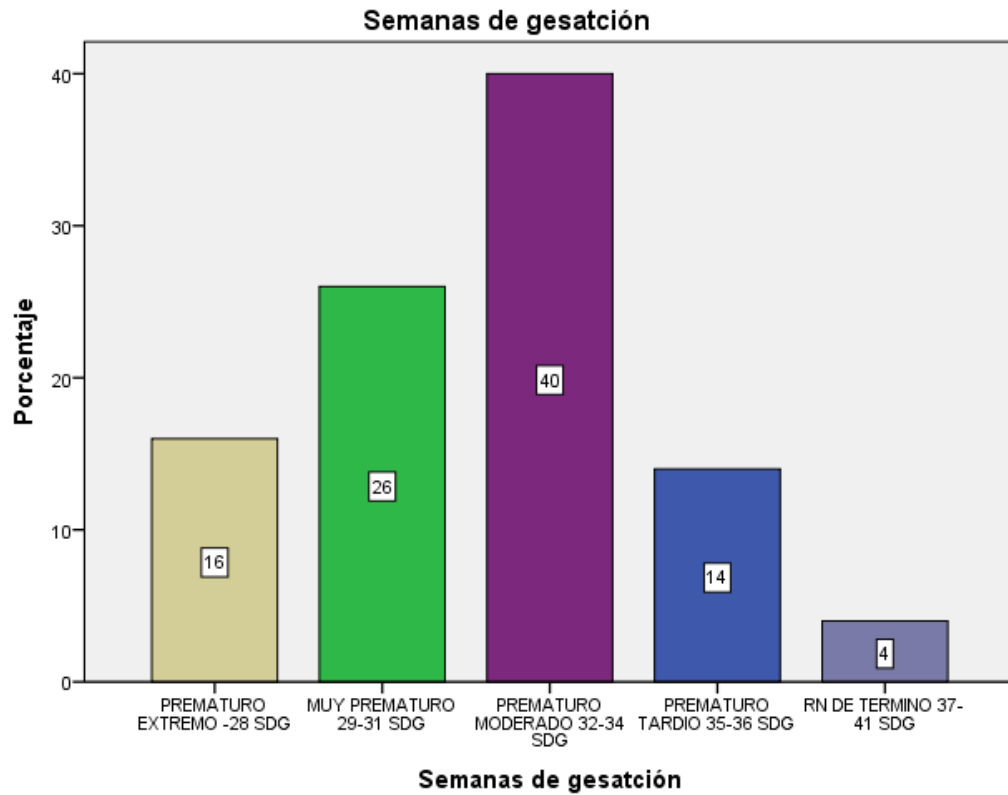


Figura 3. Del total de 50 pacientes, 20 corresponden a prematuro moderado (32 – 34) SDG.

El peso al nacimiento correspondió a 21 pacientes, correspondió a muy bajo peso al nacimiento (< 1500 gramos), 18 pacientes a peso bajo (<2500 gramos), 9 pacientes a peso extremadamente bajo (<1000 gramos), y 2 pacientes a peso adecuado para edad gestacional.

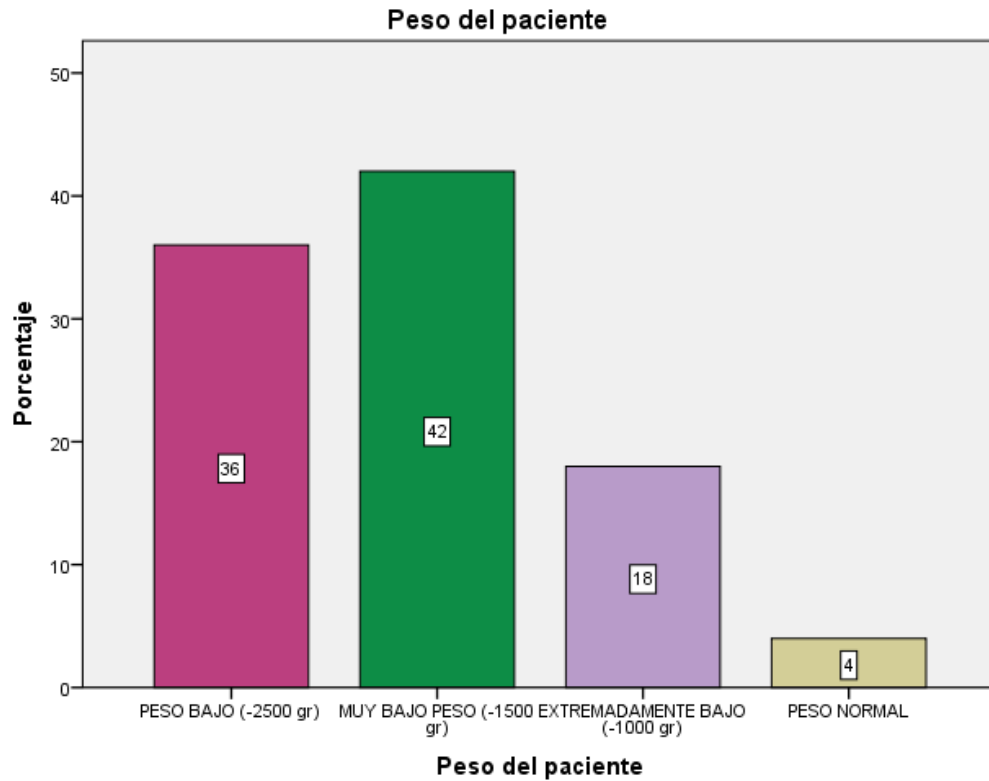


Figura 4. Del total de 50 pacientes, 24 corresponden a muy bajo peso para edad gestacional.

La media del peso al nacimiento es de 1445.40 gramos.

Del total de pacientes, 36 contaban con acceso central umbilical venoso. Antecedente de catéter central percutáneo se encontró en 46 pacientes; mientras que el acceso vascular central por abordaje yugular únicamente en 1 paciente. Nutrición Parenteral Total estuvo en 36 pacientes, y 32 tuvieron antecedente de manejo con ventilación mecánica.



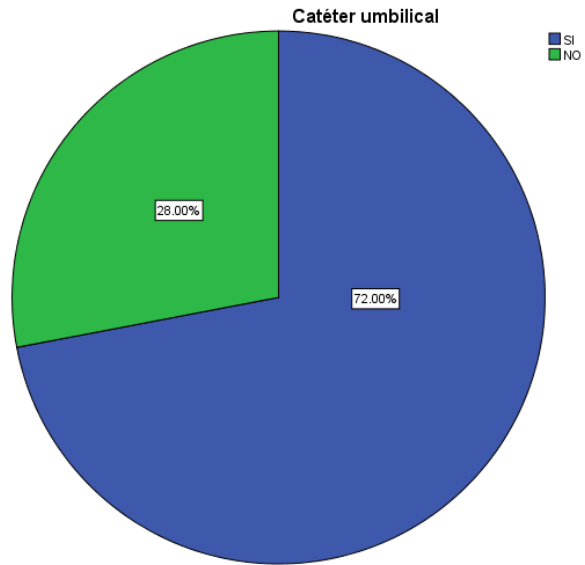


Figura 5. Del total de pacientes, 36 tuvieron antecedente de contar con catéter umbilical.

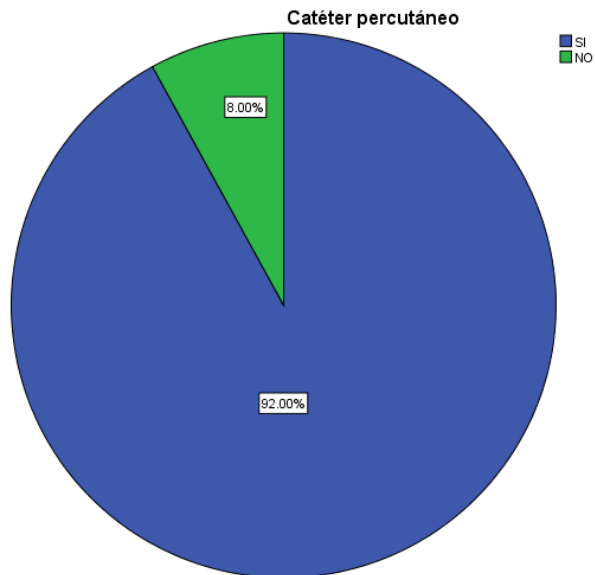


Figura 6. Del total de pacientes, 46 tuvieron catéter central de inserción periférica.

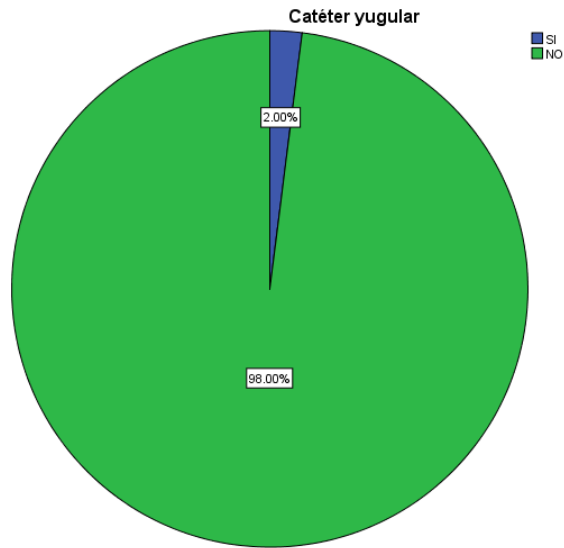


Figura 7. Únicamente un paciente tuvo catéter venoso central yugular.

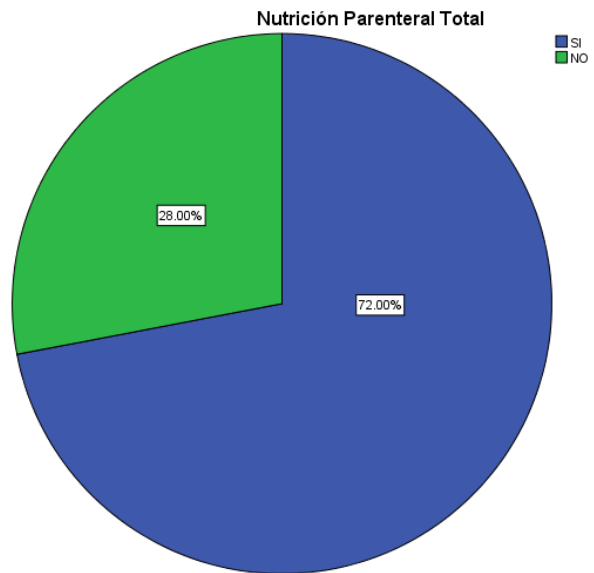


Figura 8. Del total de 50 pacientes, 36 contaron con Nutrición Parenteral Total

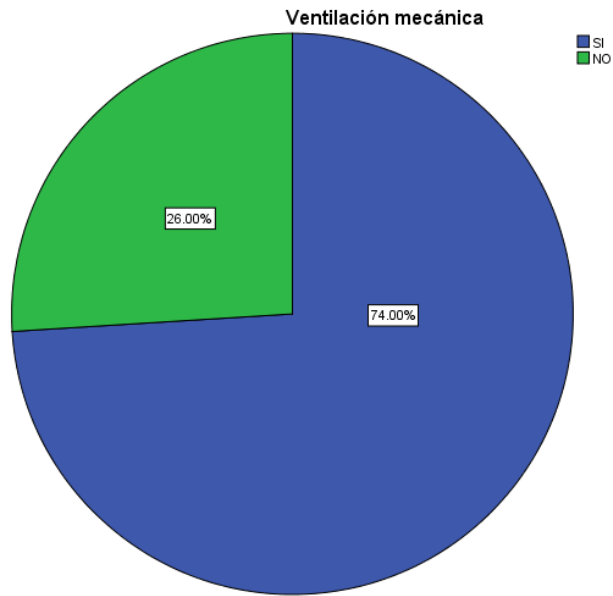


Figura 9. Del total de 50 paciente, 37 tuvieron antecedente de ventilación mecánica.

Del total de 50 pacientes, 29 tuvieron un hemocultivo con desarrollo bacteriano, y 21, no presento desarrollo bacteriano.

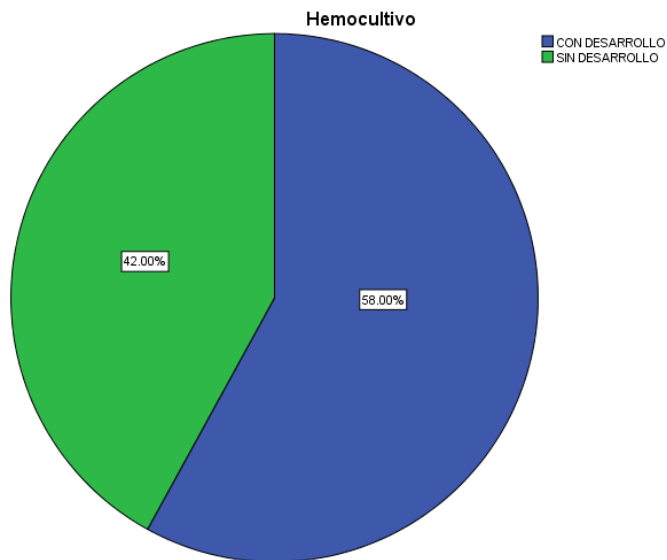


Figura 10. 29 pacientes tuvieron aislamiento en el hemocultivo.

En 37 de los pacientes se utilizó un esquema antimicrobiano de amplio espectro y en 13, un esquema de bajo espectro. De los 29 hemocultivos que presentaron desarrollo bacteriano, *Staphylococcus epidermis* se aisló en 9, *Klebsiella pneumoniae* en 8, *E. coli* en 3, *Staphylococcus lugdunensis* en, *Staphylococcus coagulasa negativo* en 3, *Staphylococcus lentus* en 1, *Acinetobacter baumannii* en 1 y *Enterococcus faecalis* en 1.

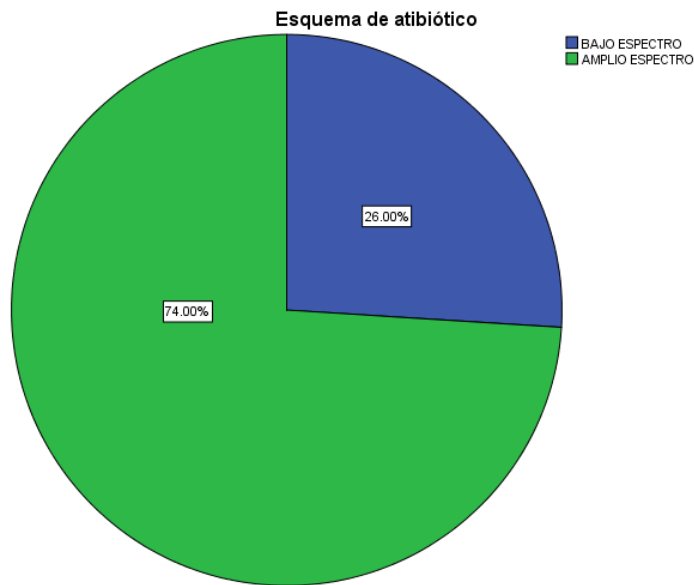


Figura 11. Del total de la muestra estudiada, 36 pacientes recibieron esquema antibiótico de amplio espectro.

La duración del esquema de antibiótico tuvo una media de 9.72 días

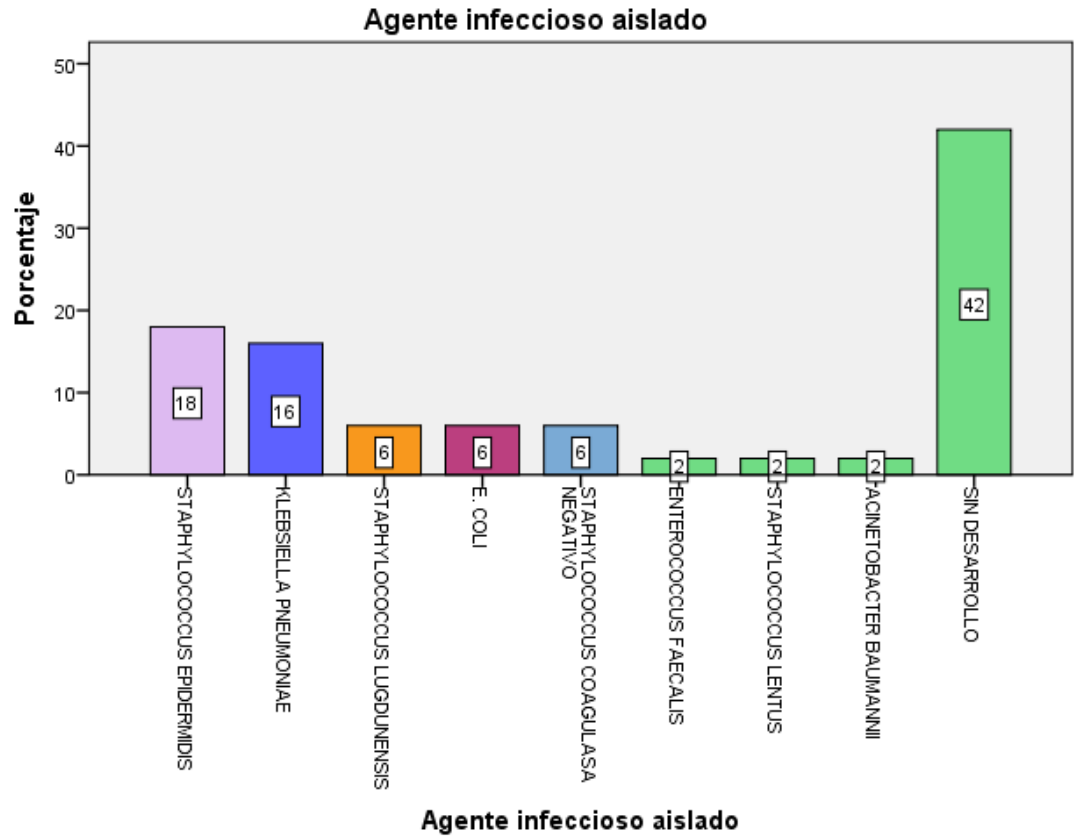


Figura 12. Del total de hemocultivos con aislamiento, Staphylococcus epidermidis fue el principal agente en 9 de los hemocultivos.

La sensibilidad encontrada en los hemocultivos con aislamiento, 10 corresponden a Linezolid, 6 a vancomicina, 4 a Gentamicina, Amikacina a 2, Cefotaxima a 2 y Ciprofloxacino a 2, Teicoplanida a 1 hemocultivo, Piperacilina tazobactam a 1) y levofloxacino a 1.

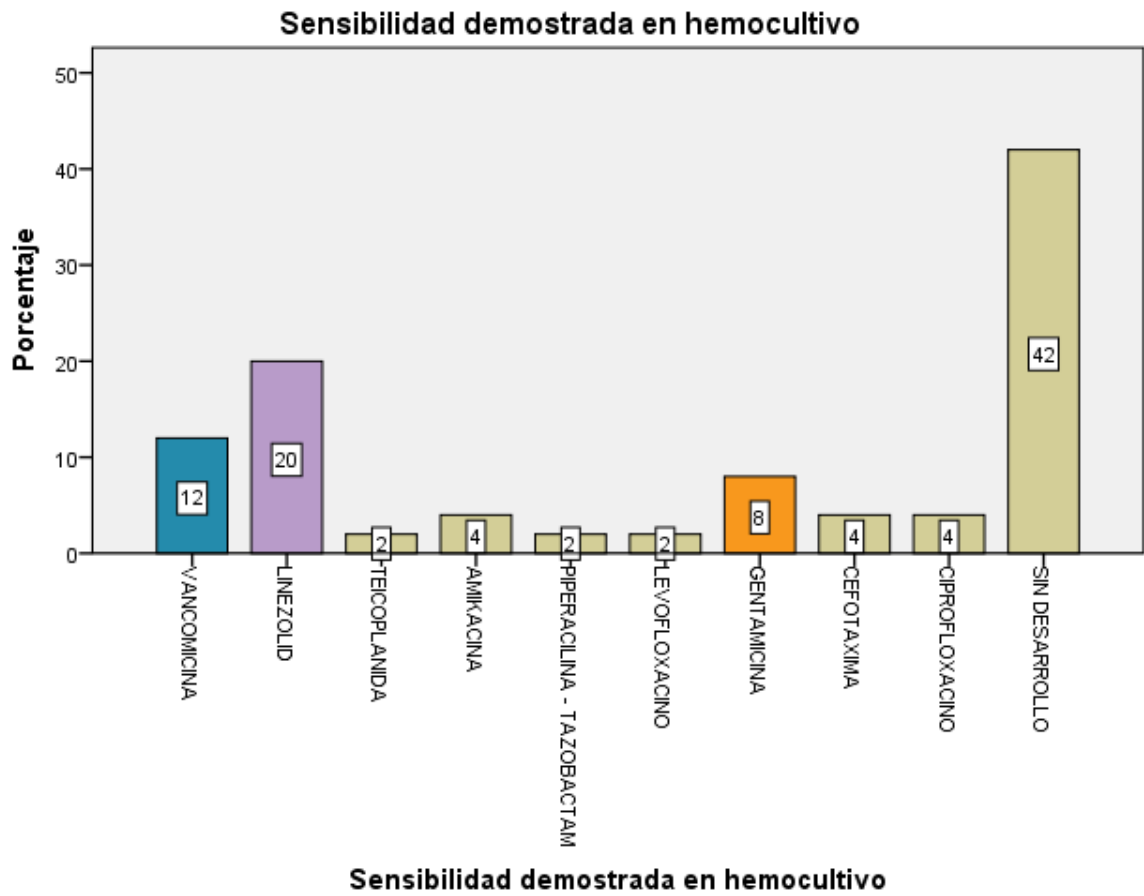


Figura 13. Del total de hemocultivos, el medicamento con mas sensibilidad demostrada es Linezolid en 10 hemocultivos.

Se observó resistencia en 24 de 29 hemocultivos, y no presentaron resistencia 5 de los mismos. La resistencia en los diferentes antimicrobianos resultó 10 para Pipeacilina tazobactam, 6 para Meropenem, 4 pra Cefepime, 4 para Ceftriaxona, 1 para Eritromicina y 1 para Clindamicina.

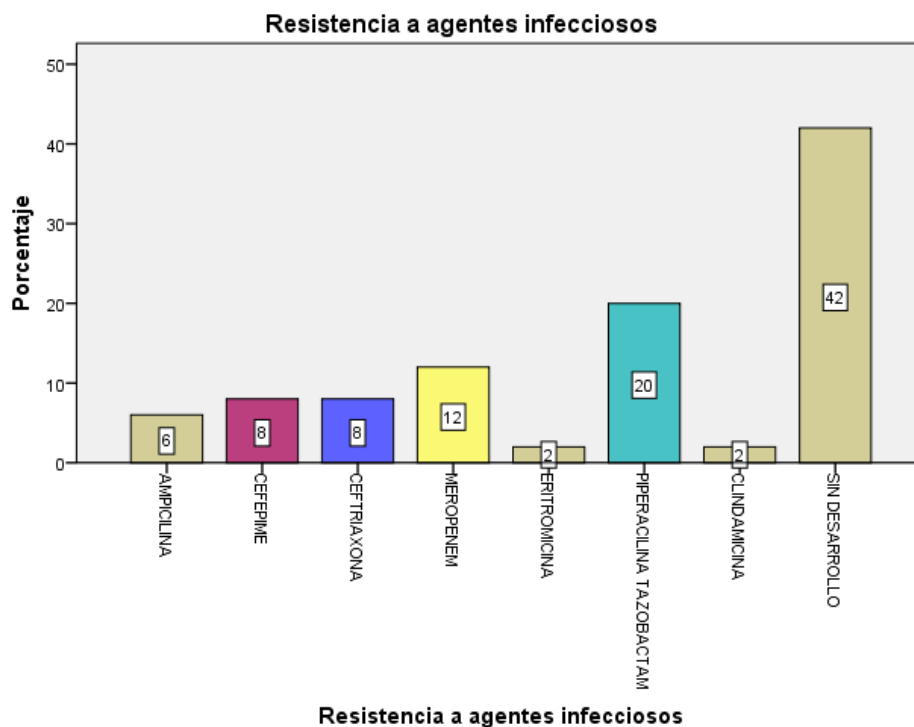


Figura 14. El antibiótico con mayor resistencia fue Piperacilina-tazobactam en 10 de los hemocultivos. Seguido de Meropenem en hemocultivos.

Del total de pacientes, 30 desarrollaron alguna complicación, veinte pacientes no presentaron complicaciones.

Las complicaciones observadas en la Sepsis Neonatal tardía se presentaron en 14 pacientes con neumonía, en 7 pacientes Eterocolitis Necrosante, Choque séptico en 4 pacientes, Infección de vías urinarias en 3 pacientes, y Hemorragia interventricular en 2 pacientes.

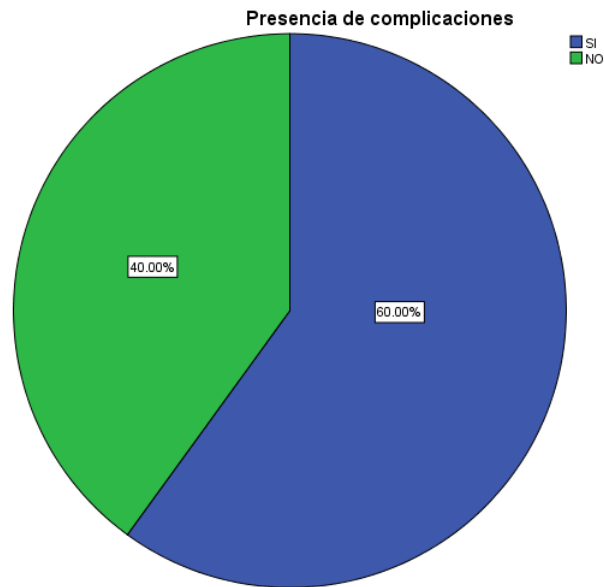


Figura 15. Del total de 50 pacientes, 30 presentaron complicaciones.



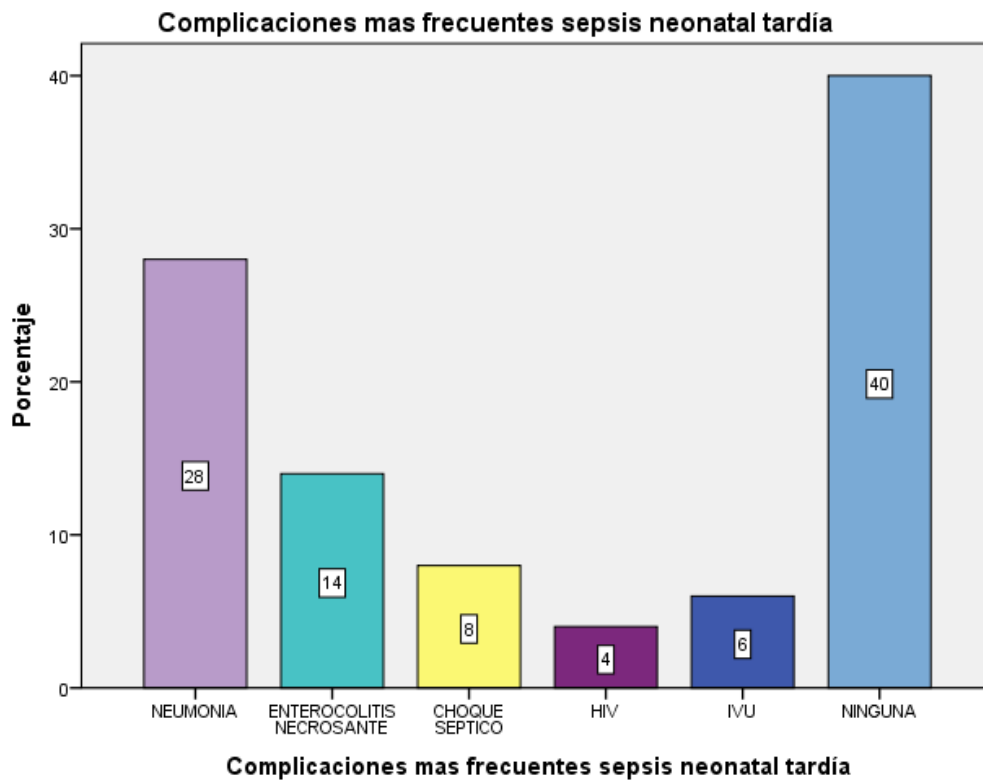


Figura 16. La neumonía fue la complicación más frecuente en 14 pacientes.

Del total de pacientes con diagnóstico de sepsis tardía que fueron un total de 50 pacientes, 45 presentaron mejoría, fallecieron 4 pacientes, y 1 paciente se trasladó a otra unidad hospitalaria.

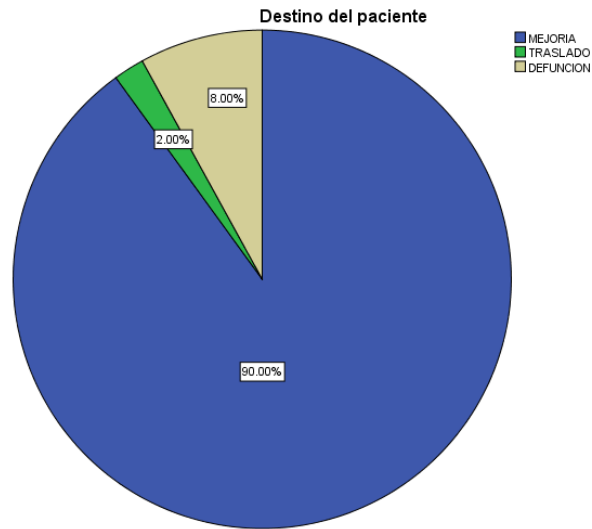


Figura 17. Del total de pacientes, 40 mostraron mejoría, 4 fallecieron, y 1 se trasladó a otra unidad hospitalaria.

Se realiza una prueba Chi 2 entre la presencia o no de complicaciones vs esquema de antibiótico de amplio y bajo espectro. Estadísticamente no significativa. Tabla 1

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.017 <sup>a</sup>	1	.895		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.017	1	.895		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.582
Asociación lineal por lineal	.017	1	.896		
N de casos válidos	50				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.20.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 1. Se realiza una prueba Chi 2 entre la presencia o no de complicaciones vs esquema de antibiótico de amplio y bajo espectro. Estadísticamente no significativa.

### XIII. DISCUSION

De acuerdo a los resultados y análisis de la muestra, encontramos una prevalencia de antecedente de infección materna en 32 de los casos, siendo esto un factor de riesgo para sepsis temprana, mientras que 18 de las madres no presentaron antecedente de infección materna que el encontramos que es similar a la literatura.

De acuerdo a la distribución por sexo, la mayoría de los pacientes pertenecen al género masculino en 54%. Lo cual es similar a lo reportado en un estudio del Centro Médico Nacional Siglo XXI donde se observa que predominó el sexo masculino en el 55.9 % de los casos (1).

En un estudio retrospectivo donde se estudiaron 5522 bebés, ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de la Universidad de Soochow en China de 2011 a 2017, la mayoría de los bebés con sepsis neonatal tardía eran prematuros (154/202, 76,2 %), mientras que alrededor de una cuarta parte eran de término (48/202, 23,8 %) (26). Se considera que los bebés con MBPN y prematuros tienen un riesgo significativamente mayor de sepsis de inicio tardío, en comparación con los bebés a término, debido a su sistema inmunitario inmaduro, la necesidad de vías centrales, la estancia hospitalaria típicamente más prolongada y la exposición a antibióticos prenatales. (26)

En otro estudio, un metanálisis realizado en 2017 en Hospital Universitario de la Universidad de Cambridge en Reino Unido demuestra la prematurez como factor de riesgo adicional de sepsis tardía. (3) En nuestra muestra se observó un mayor número de recién nacidos de sepsis neonatal tardía en recién nacidos prematuros ya que, 20 correspondían a prematuro moderado (32-34 SDG), 13 corresponden a muy prematuros (29-31 SDG). (3)

En nuestra muestra se obtuvo una media de peso al nacer de 1445 gramos, el cual queda por debajo del peso reportado en la literatura de un estudio retrospectivo realizado por Tao Pan en 2017 donde el peso medio al nacimiento en recién nacidos con sepsis tardía fue de 2132 gramos (26). En un estudio del Instituto Mexicano del Seguro Social la media del peso fue de 2175 gramos. (1) Esto ya que se cuenta con una incidencia de antecedentes de infecciones maternas, mal control prenatal lo que incrementa partos prematuros.

El hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para realizar diagnóstico de sepsis neonatal; sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja (5). En una revisión sistemática en el año 2018 por Klingenberg de sepsis neonatal, se encontraron correlaciones variables (aunque todas bajas) entre sepsis corroborada con cultivos vs sepsis con cultivos negativos

(1:6 – 1:16), lo que equivale a una frecuencia variable de positivos entre 5.9% - 14,7% (27). Comparado con la literatura nuestra muestra se difiere de la literatura, ya que se obtuvo aislamiento en 29 de los casos, 21 pacientes no presentaron desarrollo bacteriano. Ya que se presenta mayor prematuridad y menor peso para la edad gestacional al nacimiento lo que condiciona incremento en sepsis neonatal.

Un análisis cronológico de algunos de los estudios con el mayor número de casos confirmados de sepsis reportados en México muestra que los perfiles de agentes etiológicos de sepsis temprana y sepsis tardía pueden ser mixtos. En los cuatro estudios de Arredondo et al. (28) realizada en el período comprendido entre la década de 1990 al 2020 en el Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, el 72% de las bacterias identificadas fueron bacilos Gram negativos; de estos, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los más frecuentes. (28) Nuestra muestra difiere, ya que el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus epidermidis* en 9 casos, el resto corresponde a bacilos Gram negativos, *Klebsiella pneumoniae* en 8 hemocultivos, *E. coli* en 3. Se debe verificar los protocolos de toma de muestra para hemocultivo, ya que se encuentra una alta incidencia de *Staphylococcus epidermidis* asociado a contaminación.

En el consenso Académico para el uso correcto de antibióticos en el recién nacido, publicado por Federico Javier Ortiz et al. en el año 2022 la sensibilidad más frecuentemente reportada en México y en América Latina fue Cefotaxima – Vancomicina o Piperacilina – Tazobactam. (10) Los resultados de nuestra muestra concluyen que los microorganismos aislados son sensibles a Linezolid en 10 hemocultivos, Vancomicina en 6, Gentamicina en 4, Amikacina en 2, Cefotaxima en 2 y Ciprofloxacino en 2, por lo tanto, se difiere de la literatura ya que se observa incremento en la resistencia comparado con otras unidades hospitalarias. Aunque es un resultado no significativo por lo pequeño de la muestra, es un foco rojo ya que la sensibilidad de los agentes causales es en su mayoría para antibióticos de amplio espectro.

La resistencia bacteriana a los diferentes antibióticos utilizados en el estudio, fueron en 10 hemocultivos para Piperacilina tazobactam, 6 resistentes a Meropenem, 4 resistentes para Cefepime, 4 resistentes para Ceftriaxona, 3 resistentes para Ampicilina y 1 para Clindamicina. Lo cual difiere de la literatura, ya que en un estudio aleatorizado realizado por Irja Lutsar et al. en varios países de Europa reportan 45 casos de resistencia al Meropenem en un total de 63 pacientes participantes. (29) Esto por el incremento de la resistencia de nuestra flora hospitalaria.

En relación a las complicaciones más frecuentemente presentadas, en su mayoría fueron Neumonía en 14 casos, Enterocolitis Necrosante y Choque séptico, lo cual es similar a la literatura.

En 45 de los recién nacidos mostraron mejoría, 4 de ellos fallecieron y 1 se trasladó a otra unidad hospitalaria. Del total de nuestra muestra que fueron 50 recién nacidos, del total de muertes que se presentaron en 4 casos, en 2 se aisló el patógeno E. coli, el cuál presentó sensibilidad a Gentamicina y resistencia a Piperacilina-tazobactam y Cefotaxima. Lo que nos corrobora el abuso de antibióticos que ha provocado resistencia en la flora de nuestra Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

Limitantes del estudio, se trata de una muestra pequeña por lo que no se pudieron realizar análisis estadísticos univariados y multivariados, por lo tanto, carece de validez externa.

## XIV. CONCLUSIONES

Debido a la alta mortalidad de sepsis neonatal en las unidades de cuidados intensivos neonatales, se ha normalizado la prescripción empírica de antimicrobianos de amplio espectro; sin embargo, el uso irracional de antibióticos ha desencadenado incremento de las resistencias bacterianas dentro de nuestra unidad de terapia intensiva neonatal a los antibióticos de tercera línea.

Se debe analizar la técnica correcta para la toma de hemocultivos, debido a la alta incidencia de *Staphylococcus epidermidis*.

Las resistencias bacterianas y sus complicaciones a futuro es uno de problemas de salud pública más grandes que existen. En las infecciones tardías lo ideal sería prescribir una combinación de antibióticos a los que sean sensibles los gérmenes más frecuentes de cada servicio, así como protocolizar y restringir el abuso de antibióticos de amplio espectro.

Se propone realizar las siguientes estrategias: realizar auditorías prospectivas con intervenciones, retroalimentación y cooperar con el personal local de microbiología y control de infecciones para monitorear periódicamente la idoneidad de los regímenes de antibióticos, ya que el patrón de los patógenos causantes y el perfil de resistencia a los antibióticos pueden cambiar con el tiempo y variar geográficamente. Evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro en infecciones comprobadas. Reducir la administración de antibióticos al comienzo de la vida y asegurar el cese del tratamiento antibiótico empírico cuando se obtienen resultados de hemocultivos negativos. La terapia antibiótica empírica debe ser guiada a partir de los patrones de resistencia locales y los microorganismos más comunes presentes en la UCIN del Hospital de la Mujer.

Este estudio a pesar de contar con una muestra pequeña, es la base para que se sigan realizando más estudios para lograr una validez interna y externa.

## XV. REFERENCIAS

- 1.- Heladia García aÁNMM. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Infectología Pediátrica*. 2014 abril; 30(7).
- 2.- Renato Soibelman Procyanoy \* RdCS. ARTICLEThe challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria*. 2019 October; 21(75-57).
- 3.- Blot EDPA&S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2017 Sep; 07(37).
- 4.- Eric Giannoni MPKAAMMSMKMPBM. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*. 2018 July; 22(3476).
- 5.- Alonso Zea-Vera1 aCGTaTJO. Unifying late-onset-sepsis criteria in neonates: proposal of an algorithm for diagnostic surveillance. *NIH Public Access*. 2014 April; 31(31(2): 358–363.): p. 358–363.
- 6.- Marcello Mariani 1 2,AP2DM2LAR2CP. Early and Late Onset Neonatal Sepsis: Epidemiology and Effectiveness of Empirical Antibacterial Therapy in a III Level Neonatal Intensive Care Unit. *Journal Antibiotics*. 2022 February; 11(284).
- 7.- Gary Alcock1 3HGLLCaPHG. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*. ; 17(98).
- 8.- Ana D. Meriño, Sandra Jreus M. Wilfrido C. Miguel ML. Consenso de Expertos Sepsis Neonatal Tardía. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2021 Octubre; 1 02).
- 9.- Ying Dong 1CPS. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2015 November; 26(5): p. F257–F263.

- 10.- Federico Javier Ortiz-Ibarra<sup>1\*</sup> JRFCHBOLMCA. State Academic Consensus for the Correct Use of Antibiotics in Newborns. Academic Journal of Pediatrics & Neonatology. 2022 June; 11(5).
- 11.- Augusto Sola MRMMLLMDFMJOM. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). 2020 August; 21(8).
- 12.- Chunmei Liu<sup>^</sup> CFLX. Diagnostic utility of procalcitonin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. Translational Pediatrics. 2020; 20(127): p. 237-242
- 13.- Juan Pablo García-Henao a JMGRbYANAcJGRdLGVS. Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Revista Médica Risaralda. 2021 Diciembre; 2(1).
- 14.- Oliphant CM EK. Antibiotic Resistance, Part 2: Gram-negative Pathogens. J. Nurse Pract [Internet]. 2015 November; 1: p. 79-86.
- 15.- Margaret A. Glaser MN, Lauren M. Hughes MN, Jnah A. Neonatal Sepsis. A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Clinical Issues in Neonatal Care. 2020; 00(0).
- 16.- Department of Health. Antibiotic Resistance – a threat to global health security and the case for action. Antibiotic resistance side event held at the 66th World Health Assembly, United Nations; Geneva 2013.
- 17.- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance; 2014.
- 18.- Aronsson B, Boscan IS, Cars O, et al. The bacterial challenge: time to react. European Centre for Disease Prevention and Control and European Medicines Agency joint report. Retrieved from 2009.
- 19.- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:1-11.



- 20.- Tziella C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal Infections due to multi-eresistant strains: Epidemiology, current treatment of serious gram-negative infections in newborns. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Feb; 16:400.
- 21.- Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN, An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973-8.
- 22.- Sarah A. Coggins, MD,\* Kirsten Glaser, MD†. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. Vol. 23 No. 11 NOVEMBER 2022 e739
- 23.- Pulia M RRML. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet. 2020 Sep; 36(4): p. 853–72.
- 24.- Rodriguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Cabo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH – SEIMC, SEFH and SEMPSPH cosensus document. *Enferm Infection* 2012 Jan;3022.e23
- 25.- Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Seminario Perinatology.* 2012 431-6.
- 26.- Tao P, Qiujiào Z, Pei L, Jun H. Late onset neonatal sepsis in Suzhou, China. *BMC Pediatrics.* 2020. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02103-y>
- 27.- Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture Negative Early – Onset Neonatal Sepsis – At the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Frontiers in Pediatrics.* 2018. 285.
- 28.- Arredondo GJL, Ortíz IFJ, Solórzano SF, Segura CE, Beltrán ZM. Etiología de la septicemia neonatal en una unidad de Perinatología. Análisis de 7 años. *Boletín Médico Hospital Infantil de México.* 317-322.
- 29.-Lustar I, Chazallon C, Trafojer U. Meropenem vs standart of care for treatment of neonatal late onset sepsis. A randomised controlled trial. *Plos One* 2020.

## XVI. ANEXOS

### a) Cronograma de actividades

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>M 22</b>	<b>A 22</b>	<b>M 22</b>	<b>J 22</b>	<b>J 22</b>	<b>A 22</b>	<b>S 22</b>	<b>O 22</b>	<b>N 22</b>	<b>D 22</b>	<b>E 23</b>	<b>F 23</b>
Búsqueda bibliográfica	X											
Marco teórico		X										
Justificación, objetivos, material y métodos			X									
Plan de análisis			X									
Aprobación de protocolo por comité de investigación del HM				X	X	X	X					
Recolección de la información								X	X			
Procesamiento de la información										X		
Análisis de la información											X	
Redacción de Tesis												X
Presentación de tesis												X

b) Hoja de vaciamiento de datos

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL DE LA MUJER CDMX

EXPEDIENTE RN \_\_\_\_\_ NOMBRE: \_\_\_\_\_

FECHA NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ EDAD GESTACIONAL \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INGRESO: \_\_\_\_\_ FECHA DE EGRESO: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO DE INGRESO: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO DE EGRESO: \_\_\_\_\_

MOTIVO DE EGRESO: \_\_\_\_\_.

Infecciones nosocomiales	Fecha de detección	Fecha de resolución

**Factores de Riesgo**

Nombre	Fecha de inicio	Fecha de termino	Días

**Tratamiento antimicrobiano**

Antibiótico	Fecha de inicio	Fecha de termino	Dosis empleada

**Identificación microbiológica**

Estudio	Fecha de toma	Agente	Resistente	Sensibilidad