



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA.**

REGISTRO: 116.2012

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.**

**SENSIBILIDAD DE HEMOCULTIVOS PARA EL
DIAGNÒSTICO DE SEPSIS NEONATAL TOMANDO 1
ML VS 2 ML DE MUESTRA SANGUÍNEA.**

Tesis de postgrado para obtener el título de médico
especialista en

NEONATOLOGÍA

Presenta:

Dra Belinda Rafael Alemán.

Asesor de tesis:

Dr. Manuel Càzarez Ortiz.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dra Aura A. Erazo Valle Solis

Subdirector de Enseñanza e investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dr Manuel Cázarez Ortiz

Profesor titular del curso de Neonatología

Asesor de Tesis.

Dra Belinda Rafael Alemán

Médico Residente de Neonatología.

INDICE.

PÁGINA (S)

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3-5
Material y Métodos.....	6-8
Resultados	9-13
Discusión.....	14-15
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17-18
Anexos.....	19-21

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS, por la fortaleza física, espiritual y otorgarme el privilegio de realizar su misión en esta tierra.

A LOS PACIENTES NEONATOS, quienes me dan la oportunidad de aprender y desarrollarme profesionalmente en esta hermosa área.

A MI ESPOSO: Por su amor, paciencia, cuidados, que diariamente me otorgas y con esto ser fuente de inspiración en mí persona y así juntos acompañarnos en el recorrido de esta vida.

A MIS PADRES: por darme su apoyo, amor incondicional, y enseñarme los valores que han sido mi guía en mi camino y porque en ustedes siempre se encuentra el regocijo para luego continuar la lucha.

A MIS HERMANOS: por su enseñanza ya que a pesar de las adversidades y momentos difíciles siempre han mostrado la fortaleza física y de espíritu para no desistir, levantarse y alcanzar las metas propuestas.

A MIS MÉDICOS ADSCRITOS y ENFERMERAS, por su enseñanza académica para ser mejor profesionalista día a día.

A MIS COMPAÑEROS quienes me apoyaron en la toma de muestra de hemocultivos para realizar este estudio.

RESUMEN

Introducción: El hemocultivo es la prueba diagnóstica para sepsis neonatal temprana o tardía, donde la sensibilidad se ve influenciada por diferentes factores, uno de los más importantes es el volumen de muestra, se ha observado que volúmenes mayores de 1 ml incrementan la sensibilidad en relación a volúmenes menores.

Material y métodos: Estudio prospectivo, comparativo y estadístico realizado, con un tamaño de muestra representativo por fórmula de Enric Mateu de 41 pacientes, que ingresaron al servicio de terapia intermedia neonatal y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, durante Junio –Agosto 2012. Se les tomó un hemocultivo con 1 ml y otro con 2 ml de muestra sanguínea, a neonatos con un peso > 1.600 gramos, que tuvieran sospecha clínica o paraclínica de sepsis temprana o tardía. Se realizó análisis de sensibilidad para pruebas diagnósticas con 1 ml y 2 ml de muestra utilizando la tabla de 2 x 2 para Pruebas diagnósticas.

Resultados: Durante el período de estudio ingresaron al servicio de UCIN y Neonatología 92 neonatos de los cuales se incluyeron en el estudio 41, el 56% fueron del género masculino y 44% del género femenino. En 16 de los pacientes (43.2%) se inició el esquema de antibióticos durante las primeras 72 horas de vida y en los otros 21 pacientes (56.7 %) después de las 72 horas. La sensibilidad del hemocultivo con 1 ml de muestra fue de 10.8% y con 2 ml de 37.8%.

Discusión: La sepsis neonatal tardía es uno de los diagnósticos más frecuentes en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales, con inicio de esquema antibiótico empírico si se sospecha por datos clínicos o por estudios paraclínicos positivos, la sensibilidad de los hemocultivos oscila en lo estipulado por la literatura aunque la sensibilidad se incrementa a mayor volumen de muestra.

Palabras clave: sepsis temprana, sepsis tardía, sensibilidad, hemocultivo.

ABSTRACT.

Introduction: The blood culture is the diagnostic test for early or late onset sepsis, wherein the sensitivity is influenced by different factors, the most important is the sample volume because it has been observed that volumes larger of 1 ml increases sensitivity in relation to smaller volumes.

Materials and Methods: A prospective comparative study and performed statistical, with a representative sample size by *EnricMateu* formula of 41 patients, who were admitted to the neonatal intermediate cares and Neonatal Intensive Care Unit, National Medical Center November 20, ISSSTE, during June -August 2012. They took a blood culture with 1 ml and one with 2 ml of blood sample, to infants with weight > 1,600 grams, which were clinically or paraclinic of sepsis early or late. Sensitivity analysis was performed for diagnostic tests with 1 ml and 2 ml of sample using the 2 x 2 table.

Results: During the study period were admitted to the NICU and Neonatology 92 infants of which were included in the study 41, 56% were male and 44% female. In 16 patients (43.2%) started the scheme of antibiotics during the first 72 hours of life and in the other 21 patients (56.7%) after 72 hours. The sensitivity of the blood culture with 1 ml of sample was 10.8%, and with 2 ml of 37.8%.

Discussion: The late neonatal sepsis is one of the most common diagnoses in our neonatal intensive care unit, with the start of empirical antibiotic scheme when is suspected by clinical or paraclinical studies. Sensitivity of blood cultures ranges stipulated in the literature although sensitivity increases at higher sample volume.

Keywords: early sepsis, late sepsis, sensibility, blood culture.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es uno de los problemas más frecuentes en las unidades de cuidado intensivo neonatal. En países industrializados como Estados Unidos de Norteamérica se reporta una incidencia de 1 a 8 casos por cada 1000 recién nacidos vivos (1) a diferencia de lo que ocurre en países en desarrollo como México, donde ésta se ha calculado entre 4 a 19 casos por cada 1000 recién nacidos vivos. (2)

Las fuentes de infección bacteriana en el neonato las constituyen su madre y el medio ambiente y su presentación puede ser temprana o tardía. Al respecto la Organización Mundial de la Salud en el 2002 dictaminó que la sepsis neonatal que se manifiesta durante los primeros dos días de vida debe su origen a la exposición del feto a microorganismos de origen materno. Organizaciones médicas como la American College of Obstetricians and Gynaecologists, la American Academy of Pediatrics y el Centers for Disease Control (AAGYO, AAM Y CDC) establecieron como factores de riesgo para infecciones bacterianas en el neonato los siguientes criterios:

- Hijo previo, afectado por infección neonatal por *Streptococcus del grupo B*.
- Bacteriuria por dicho germen detectada durante el embarazo.
- Cultivo vaginal y/o rectal realizado entre las semanas 35 a 37 de la gestación con resultado positivo para dicho germen.
- Resultado positivo del tamizaje para el embarazo actual resuelto por vía vaginal y con membranas rotas.
- Ruptura prolongada de membranas ≥ 18 hs.
- Fiebre transparto ≥ 38 °C.

También se ha estipulado como factor de riesgo el antecedente de corioamnioitis materna, definida ésta como dolor uterino persistente a la palpación (hipersensibilidad uterina), líquido amniótico purulento, fiebre, leucocitosis materna y taquicardia fetal persistente (3) (4).

Otras asociaciones médicas internacionales han discutido el hecho de que si con esos factores de riesgo para sepsis neonatal temprana deben usarse o no antibióticos de manera profiláctica; dado que las manifestaciones clínicas pueden ser muy sutiles en su inicio o incluso deberse a otras causas de etiología no infecciosa. La norma establecida por las asociaciones arriba citadas (AAGYO, AAP y CDC) recomiendan iniciar esquema profiláctico durante las primeras 48 a 72 horas de vida con toma previa de estudios paraclínicos; que de resultar positivos deberán continuarse aunque ya no con fines profilácticos sino terapéuticos. Dichas asociaciones recomiendan también que si la infección es adquirida durante las

primeras 72 hs de vida se considere como sepsis neonatal temprana y tardía cuando se haya adquirido después de ese período de la vida.

En un estudio realizado en este Centro Médico Nacional sobre criterios para el uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales, ¿ racional o irracional ? (5), se estableció el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el 36.5 % de los casos, tardía en el 44.2 % y en el resto correspondió a infecciones localizadas.

En la forma de transmisión vertical, los microorganismos involucrados en la infección, por lo regular están localizados en el canal vaginal de la gestante, siendo la vía de contagio en forma ascendente, por contacto directo con el feto o por su paso por el canal del parto. De los agentes etiológicos para sepsis temprana se encuentran: bacterias gram negativas, el *Streptococo B hemolítico*, éste no plenamente identificado en nuestro país.

De los agentes etiológicos para sepsis tardía están: bacterias gram negativas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aureginosa*

En relación a la sepsis tardía, los gérmenes causales se consideran propios de las Unidades de Cuidado Neonatal y se consideran como factores predisponentes a todos los procedimientos invasivos que se realizan, al uso irracional de los antibióticos que generan cepas multirresistentes así como a un lavado de manos inapropiado por parte del personal de la salud.

Los gérmenes aislados en las unidades de cuidado neonatal de los países desarrollados corresponden a bacterias gram negativos mientras que un agente etiológico aislado en nuestro medio es el *Staphylococcus epidermidis* (5).

Ante la sospecha de sepsis neonatal, dado que la sintomatología puede ser muy sutil o deberse a otras patologías, el clínico deberá estructurar una historia clínica detallada para detectar los factores de riesgo y apoyarse en un examen clínico meticuloso y en los estudios paraclínicos, para que previo a la toma de muestra para los hemocultivos se inicie un esquema racional y protocolizado de antibióticos.

El hemocultivo cuando es positivo conduce no solamente al aislamiento del agente etiológico sino que también permite determinar la sensibilidad a los antibióticos y de esta manera reorientar el tratamiento y la duración del mismo.

Si bien es cierto que no existen guías que aclaren el momento en que se deba tomar un hemocultivo ante la sospecha de infección, los protocolos recomiendan hacerlo cuando el paciente curse con fiebre, escalofríos y leucocitosis debido a la elevada mortalidad asociada a bacteremia, este deberá ser tomado siempre que se considere el inicio racional de un esquema empírico con antibióticos ya que cuando se toma una vez iniciado el manejo

antimicrobiano la posibilidad del aislamiento, la sensibilidad y su utilidad clínica disminuyen (6).

El aislamiento de los gérmenes mediante los hemocultivos en sepsis neonatal se ha reportado entre un 30 a un 50 % (7); incidiendo en el resultado de éstos el uso de antibióticos en la madre previo al nacimiento, la toma de las muestras para los hemocultivos una vez instaurada la terapéutica antimicrobiana como ya se ha señalado, una mala técnica en la toma de la muestra o por un volumen de muestra insuficiente.

En relación con el volumen de muestra para el aislamiento o no del agente patógeno, actualmente se considera como una de las variables más críticas ya que una baja sensibilidad se ha relacionado con un volumen de muestra menor a 1 ml. De igual forma un volumen de muestra menor a 0.5 ml de sangre se ha considerado inaceptable ya que no detecta confiablemente un crecimiento bacteriano de bajo nivel (4 unidades formadoras de colonias por ml o menos) (8).

Un estudio realizado por Connell y colaboradores indicó que los hemocultivos tomados con un volumen adecuado tenían hasta dos veces más probabilidades de lograr un cultivo positivo (8). En los tiempos estimados para el crecimiento de los gérmenes se considera que se requieren de aproximadamente 10^6 unidades formadoras de colonias para que sean detectadas mediante el cultivo bacteriológico (9,10).

Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad fue de 30 a 40 % en tanto que con muestras de 3 ml la sensibilidad aumentó hasta un 70 y 80% (11).

En función de lo anterior el objetivo general del presente estudio fue: *Determinar la sensibilidad diagnóstica de los hemocultivos con muestras de 1 ml. vs 2 ml. en pacientes con riesgo y/o sospecha clínica de sepsis neonatal.*

Los objetivos específicos fueron: *Conocer los gérmenes más frecuentemente aislados en los neonatos ingresados al servicio de terapia intermedia neonatal y UCIN del CMN 20 de Noviembre, así como conocer en qué porcentaje de los pacientes con sospecha clínica o paraclínica de sepsis neonatal temprana o tardía el inicio empírico de la terapéutica antibiótica fue la correcta en relación con el agente aislado y finalmente determinar la frecuencia de sepsis neonatal temprana y tardía en los neonatos ingresados al servicio de neonatología y unidad de cuidados intensivos neonatales del CMN 20 de Noviembre del periodo de Junio a Agosto de 2012.*

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y estadístico realizado con los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intermedia neonatal y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, llevando a cabo la toma de muestra sanguínea para hemocultivos con 1 ml vs 2 ml en neonatos con un peso mayor de 1.600 gramos, que tuvieran sospecha clínica o paraclínica de sepsis temprana o tardía, del periodo de Junio – Agosto 2012.

Se calculó el tamaño de muestra conforme a la fórmula reportada por *Enric Mateu* (13) que se define mediante la siguiente expresión: $n = \frac{z^2 pq}{B^2}$, requiriéndose la toma de 41 hemocultivos con un índice de confiabilidad del 95%.

Donde n es el tamaño de la muestra para un conjunto de datos infinito; z toma el valor de 1.96 para el 95% de confianza. La variable p es la frecuencia esperada del factor a estudiar y q es su complemento probabilístico ($q=1-p$); mientras que B corresponde al error admitido en la medición. Cabe mencionar que la variable p corresponde a la prevalencia de un estudio en específico.

Se tomaron muestras de sangre con 1 y 2 ml bajo los lineamientos de asepsia y antisepsia estipulados internacionalmente para la siembra de los hemocultivos previo al inicio de cualquier esquema de antibióticos ante la sospecha tanto de sepsis neonatal temprana como de sepsis neonatal tardía en la unidades de cuidado intensivo neonatal y de cuidados intermedios, distribuyéndolos al azar siempre y cuando cumplieran con los criterios de ingreso estipulados en el protocolo. Posteriormente fueron llevados al laboratorio de microbiología de nuestra institución donde se realizaron las siembras el día de la toma y en los turnos vespertino, nocturno y fines de semana se guardaron en una estufa para el efecto a una temperatura entre 35 y 37 ° C.

Las variables demográficas a estudiar fueron edad gestacional, género, peso, días de vida al momento del inicio del antibiótico (s), y el diagnóstico de ingreso de sospecha de sepsis ya fuese temprana o tardía.

En el caso de manejo antibiótico profiláctico por factores de riesgo perinatal los factores que se incluyeron en el estudio fueron ruptura prolongada de membranas mayor a 18 horas, fiebre materna mayor de 38°C previa al nacimiento del neonato o presencia de corioamnioitis.

De los pacientes con sospecha clínica se estudiaron las manifestaciones clínicas que se presentaban para sospechar la infección o si cursaban con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En el caso de los pacientes con sospecha de infección por criterios paraclínicos se consideró a la leucocitosis durante la primera semana de vida (0 -7 días) cuando la cifra fue mayor de 34,000 / mm³; para los neonatos de más de una semana se consideró como anormal una cifra mayor a 19,500/mm³ o menor de 5,000/mm³; trombocitopenia (cuando el recuento plaquetario fue menor de 150,000/mm³) proteína C reactiva > de 10 mg/l y procalcitonina positiva > a 0.5 ng/ml .

Las variables capturadas se vertieron en una cédula de recolección de datos diseñada para el efecto, y los resultados de los hemocultivos se agregaron al obtenerlos en las siguientes 24 o 72 hs e incluso a la semana de enviar la muestra al laboratorio.

Consideramos como criterios de inclusión a los siguientes:

- Neonatos hospitalizados en la UCIN o terapia intermedia que cursen en sus primeras 72 horas de vida con datos clínicos o paraclínicos compatibles para sepsis neonatal temprana en los que previo al inicio de esquema antibiòtico empírico se les tomó un hemocultivo periférico uno con 1 ml y otro con 2 ml de muestra (única muestra).
- Neonatos hospitalizados en la UCIN o terapia intermedia de más de 72 horas de vida que cursen con datos clínicos o paraclínicos para sepsis neonatal tardía en los que previo al uso de antibiòtico empírico se tome un hemocultivo periférico de 1 ml y 2 ml de muestra (única muestra para el estudio).
- Los pacientes a con peso mayor o igual a 1600 gramos.

Excluimos a:

- Neonatos con datos clínicos o paraclínicos para sepsis neonatal temprana o tardía en los que previo a la toma de hemocultivo se haya iniciado antibiòtico.
- Paciente ingresado de otro servicio hospitalario o extrahospitalario que hayan tenido manejo previo con antibiòticos.
- Neonatos con antecedentes prenatales para sepsis neonatal temprana en los que las madres hayan recibido antibiòtico dentro de las 72 horas previas al parto o cesárea factor que se ha relacionado a falsos negativos en los hemocultivos.
- Neonatos que cursen con síndrome de dificultad respiratoria tipo I o II o cardiopatía congénita con descompensación hemodinámica.

y eliminamos a:

- Pacientes con peso menor de 1600 gramos y
- Pacientes sin firma de autorización del consentimiento informado,

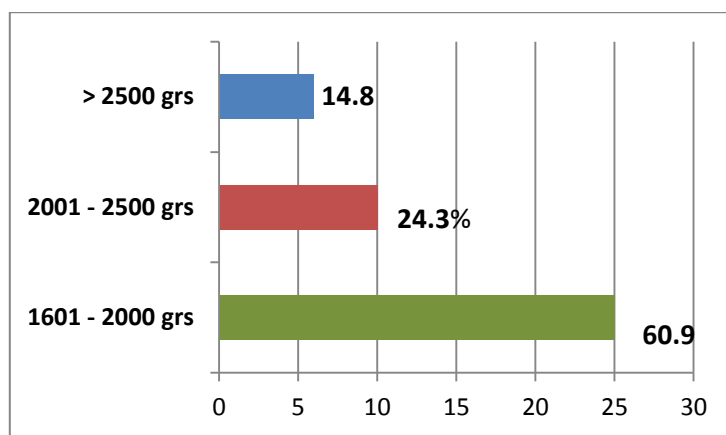
De las variables estudiadas se obtuvieron frecuencias relativas y porcentajes y en el caso de los resultados de los hemocultivos se realizó análisis de sensibilidad para pruebas diagnósticas con 1 ml y 2 ml de muestra utilizando la tabla de 2 x 2 para pruebas diagnósticas.

RESULTADOS:

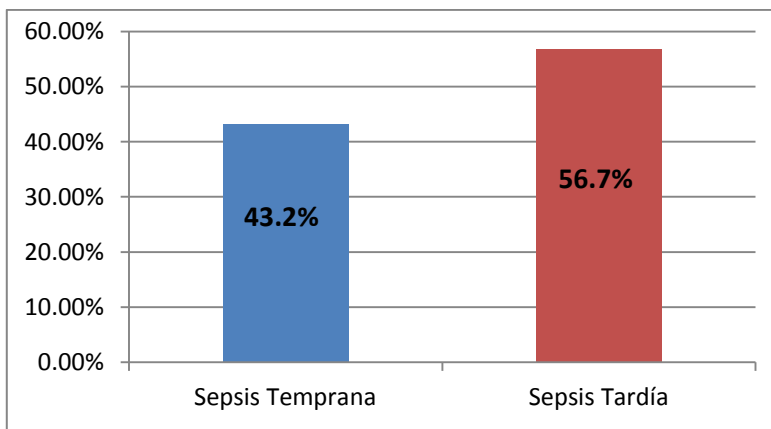
Durante el período de estudio ingresaron a los Servicios de UCIN y Neonatología 92 recién nacidos, de los cuales se incluyeron en el estudio 41, correspondiendo 23/41 (56 %) al género masculino y 18/41 (44 %) al femenino.

De los 41 pacientes 27/41 (65.9 %) fueron neonatos prematuros y 14/41 (34.1 %) de término; 37 presentaron sospecha clínica y manifestaciones paraclínicas para sepsis temprana o tardía, los otros 4 pacientes no tuvieron datos clínicos ni paraclínicos de infección se les aplicó la prueba diagnóstica para determinar a los falsos positivos y negativos en la tabla de 2 x 2.

En relación al peso de la población estudiada, se observa en la gráfica 1.



El inicio de esquema antibiótico empírico fue por sepsis temprana o tardía como se observa en la gráfica 2.



Del total de pacientes con sospecha de sepsis neonatal tanto temprana como tardía, el 56.7 % presentaron manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica.

De los 37 pacientes con sospecha de sepsis temprana o tardía existió una sensibilidad general entre 1 ml y 2 ml de muestra del 37.8%.

De los pacientes con sepsis neonatal temprana a 11/16 (68.7 %) se les había asignado un esquema de antibióticos por factores de riesgo perinatal y tuvieron hemocultivos negativos, mientras que en los 5/16 (31.2 %) de ese mismo grupo con sospecha de sepsis por datos clínicos se reportaron 2 hemocultivos positivos con 2 ml de muestra sanguínea y los agentes etiológicos fueron *Staphylococcus aureus*. En este grupo de neonatos con sospecha de sepsis temprana los exámenes paraclínicos para infección se reportaron negativos.

En relación al grupo con sepsis neonatal tardía: 12/21 (57 %) presentaron datos clínicos y paraclínicos de sepsis y en 9/21 (43 %) sólo presentaron manifestaciones clínicas.

De los pacientes con sepsis tardía por datos clínicos o paraclínicos ninguno tuvo hemocultivo positivo con 1 ml de muestra sanguínea.

En los 9/21 pacientes con sepsis tardía por datos clínicos en quienes se tomó un hemocultivo con 2 ml se reportaron como positivos 3 (33%) y en el grupo con sepsis tardía con datos clínicos y paraclínicos de infección (12/21) los hemocultivos positivos con el mismo volumen de muestra fueron positivos 4/12 (33%).

De este grupo de pacientes con sepsis tardía por datos clínicos 9/21 fueron positivos con 1 y 2 ml 4 pacientes (44%), y cuando el diagnóstico se estableció por datos paraclínicos y clínicos ninguno fue positivo.

Respecto al estudio de la sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de sepsis neonatal se diseñó un cuadro de 2 x 2 para pruebas diagnósticas como se muestra en la figura 1. (14). Así se determinó la sensibilidad en general tanto para sepsis temprana como tardía con hemocultivos positivos con 1 ml y 2 ml de muestra sanguínea.

Figura 1

		Estándar Ideal		
		SI Tiene la enfermedad	NO Tiene la enfermedad	
Prueba Dx	Positivo parece tener la enfermedad	Verdaderos Positivos a	Falsos Positivos B	a+b Valor predictivo positivo VPP = a/(a+b)
	Negativo parece No tener la enfermedad	Falsos Negativos c	Verdaderos Negativos D	c+d Valor predictivo negativo VPN = d/(c+d)
		a+c	b+d	a+b+c+d
		Sensibilidad S = a/(a+c)	Especificidad E = d/(b+d)	

De los 41 pacientes estudiados el 90.2% tuvieron sospecha de sepsis neonatal a los cuales se les tomó una muestra para hemocultivo con 1 ml y 2 ml, en donde sustituyendo los valores en la tabla de la figura 1:

La sensibilidad para los hemocultivos con 1 ml para de muestra fue $S = a/a+c$, donde:

a = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

b = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

c = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

d = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

Sustituyendo valores tenemos que: a = 4, b = 2, c = 33 y d = 2

S: $4 / (4+33) = 4/37 = 0.108 \times 100\% = 10.8\%$.

Con valor predictivo positivo (VPP) = $a/a+b$.

Sustituyendo: $VPP = 4/6 = 0.66 \times 100\% = 66.6\%$

y valor predictivo negativo (VPN) = $d/c+d$, sustituyendo $2/35 = 0.05 \times 100\% = 5.7\%$

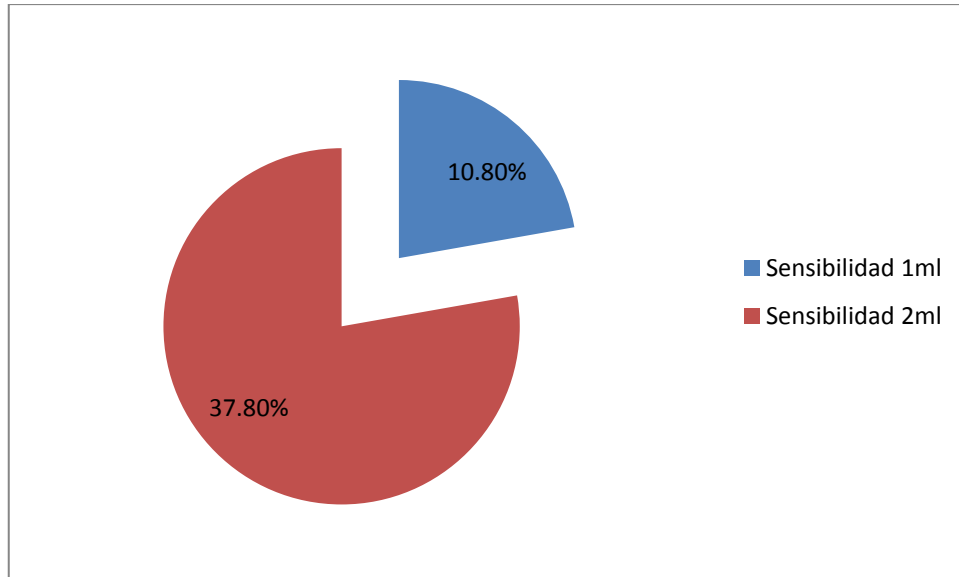
La sensibilidad del hemocultivo para 2 ml de muestra fue $S = a/a+c$, donde:

a= 14 b=1 c=23 d= 3

S: $14 / (14+23) = 14/37 = 0.378 \times 100\% = 37.8\%$.

Con valor predictivo positivo (VPP) = $a/a+b = 14/15 = 0.93 \times 100\% = 93.3\%$

y valor predictivo negativo (VPN)= $d/c+d$ sustituyendo; $3/26 = 0.115 \times 100\% = 11.5\%$



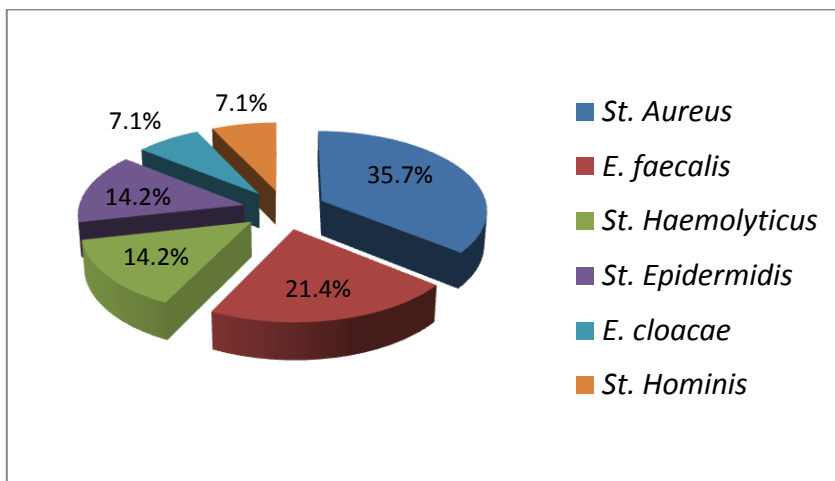
Gràfica 3 Se observa la sensibilidad para 1 ml de muestra y sensibilidad para 2 ml de muestra en los hemocultivos.

De los hemocultivos positivos para sepsis temprana por datos clínicos fueron positivos con 2 ml de muestra en 2 pacientes y el agente aislado fue *Staphylococcus aureus*.

De los pacientes con sepsis tardía por datos clínicos (9/21) con 2 ml de muestra fueron positivos 3 hemocultivos 3/9 (33%) los agentes etiológicos en este grupo 2/3 fueron positivos para *Staphylococcus aureus* y 1/3 positivo para *Staphylococcus hominis* y de este mismo grupo pero con datos clínicos y paraclínicos de infección fueron positivos 5/12, por agente etiológico la frecuencia fue 2/5 para *Enterococcus faecalis* y 2/5 para *Staphylococcus haemolyticus* y 1/5 para *Staphylococcus aureus*.

En tanto de los pacientes con sepsis tardía que tuvieron hemocultivos positivos con 1 ml y 2 ml de muestra, fueron positivos 4, todos por datos clínicos, donde los agentes etiológicos aislados fueron: 2/4 para *Staphylococcus epidermidis*, 1/4 para *Enterococcus faecalis*, y 1/4 para *Enterobacter cloacae*.

De esta manera el los agentes etiológicos aislados en los hemocultivos por orden de frecuencia fueron como se observa en la gráfica 4.



En algunos casos, los esquemas de antibióticos empleados inicialmente fueron cambiados en atención a la mala evolución clínica de los pacientes de tal manera que al final, cuando se recabó la información tanto del germen aislado como la sensibilidad del mismo a los antibióticos se acertó en el 85.7 % de los casos.

DISCUSIÓN.

La sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos del CMN 20 de Noviembre al igual que en otras UCIN(es) es uno de los diagnósticos más frecuentemente reportados, (15), aunque a diferencia de lo reportado en la literatura, la sepsis neonatal tardía en nuestro estudio fue la más frecuente.

Observamos que el diagnóstico de sepsis neonatal fue mayor en los neonatos prematuros lo que se explica debido a diferentes factores de riesgo uno de ellos es el mayor grado de inmadurez inmunológica debido a que la transferencia placentaria materna de IgG inicia tardíamente (32 semanas de gestación).

De los pacientes en los que se iniciaron antibióticos por sospecha de sepsis temprana la mayor parte de ellos fue secundario a factores de riesgo perinatal, entre los cuales el factor más importante fue la ruptura prolongada de membranas, ya que por consenso internacional se justifica la cobertura antibiótica en estos pacientes, debido a que este factor de riesgo aumenta hasta 10 veces el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana (16). En este grupo de pacientes los hemocultivos siendo el estándar de oro para confirmación de sepsis temprana, tuvieron resultado negativo.

En el grupo de pacientes con sospecha de sepsis por datos clínicos encontramos como signos predominantes cambios de coloración de la piel, distensión abdominal, hipoactividad, intolerancia a la vía oral y síndrome de dificultad respiratoria contrario a lo que otros autores; *Nizet y Klein* (17) reportaron en su estudios datos clínicos de sepsis la presencia de ictericia, dificultad respiratoria, hepatomegalia, vómito, letargia, cianosis, apneas, distensión abdominal, irritabilidad y diarrea.

En los pacientes con sospecha de sepsis tardía por manifestaciones clínicas aun sin alteraciones paraclínicas y en quienes se administró esquema de antibióticos presentaron mayor número de hemocultivos positivos, contrariamente cuando se iniciaron tanto por sospecha clínica y alteraciones de los exámenes paraclínicos, lo que probablemente se deba a la suspicacia del médico para establecer el diagnóstico de sepsis inclusive antes de que se susciten las alteraciones paraclínicas.

Los gérmenes bacterianos que ocasionan las infecciones se identifican mediante los hemocultivos, lo que permite determinar el agente etiológico y la susceptibilidad a los antibióticos disponibles.

La sensibilidad reportada en la literatura para los hemocultivos oscila entre el 30 al 50% (18,19) y en nuestro estudio la sensibilidad fue similar a lo reportado (34%). Varias condiciones influyen en la comprobación del diagnóstico, señalándose al volumen de muestra

como un factor importante. En estudios que se han realizado con volúmenes diferentes la sensibilidad fue mayor cuando el volumen de la muestra también fue mayor. En un estudio en el que compararon volúmenes diferentes de muestra, la sensibilidad con 1ml fue de 30 a 40% en tanto que con 3 ml se incrementó de 70 y 80% (11).

En nuestro estudio tomando en consideración el volumen sanguíneo pequeño, así como la morbilidad por la que ingresaron los pacientes se decidió considerar solamente tomar muestras entre 1 y 2 ml para no alterar la estabilidad del neonato.

Se determinó una sensibilidad baja en los hemocultivos con 1ml de muestra sanguínea y hasta 3 veces mayor en los hemocultivos con 2 ml de muestra sanguínea, observando que el volumen es una determinante importante en el aislamiento bacteriano. Además de que por la necesidad de toma de muestras con otros propósitos (monitoreo electrolítico, gasométrico, bioquímico e infeccioso etc.) se pretende evitar la anemia y con esto las descompensaciones hemodinámicas, motivo por el cual en nuestro estudio se determinó incluir solo aquellos con un peso mayor o igual a 1,600 gramos esto en función de su volumen sanguíneo corporal total y si eran neonatos de término o de pretérmino.

Dichas características fueron contempladas de acuerdo a lo recomendado en el *Manual de Comisión de Ética para la Investigación, Manual de procedimientos año 2011 de este Centro Médico Nacional*, donde se menciona que la extracción en neonatos no será > 2.4 ml-kg de peso para fines de investigación. (20).

Siendo propositivos con el estudio realizado, quizá en los neonatos con las características antes citadas, sería adecuado tomar de primera instancia un hemocultivo con 2 ml de sangre sin que ello afecte la estabilidad hemodinámica por el volumen sanguíneo extraído; ya que la sensibilidad de la prueba diagnóstica aumenta a diferencia de lo que sucede con volúmenes menores (menor o igual a 1 ml).

El conocimiento anterior nos permite con mayor frecuencia aislar de primera instancia el agente etiológico; por lo tanto dirigir el esquema antibiótico en relación a la sensibilidad del antibiograma y de esta manera evitar más de dos a tres esquemas empíricos por mala respuesta clínica en neonato y falta de aislamiento bacteriano en los hemocultivos.

Tal como sucedió en nuestra investigación en donde si bien es cierto que al momento en que se reportó el antibiograma y coincidió con el esquema antibiótico establecido en el paciente, sin embargo la mayoría de ellos estaban ya cursando con el segundo o tercer esquema de antibióticos (empírico).

Las acciones antes comentadas, permitirán racionalizar el recurso en relación a los medios de hemocultivo disponibles, evitar mayores punciones a mediano plazo en el neonato que no ha respondido a manejo antibiótico de forma empírica y sobre todo el uso irracional de los antibióticos con mayor riesgo de que surjan cepas multirresistentes.

CONCLUSIÓN:

- Los recién nacidos prematuros constituyen una población con alto riesgo para sepsis de adquisición intrauterina o intrahospitalaria por los múltiples factores propios del huésped y su entorno.
- En nuestra institución el 62.5 % tiene riesgo de cursar con sepsis neonatal tardía y 52.3 % tienen riesgo de cursar con sepsis neonatal temprana
- El agente etiológico más frecuentemente aislado en nuestra población estudiada sigue siendo el *Staphylococcus aureus*.
- La sensibilidad de los hemocultivos como prueba diagnóstica se incrementa, aumentando el volumen de sangre para los hemocultivos de 1 a 2 ml.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Moncada P .Sepsis neonatal, riesgos y profilaxis. RevMed de Santiago, 1998. 1:3-4
- 2.-Saltigeral SP, Valenzuela FAMC, Avendaño BE, Plascencia IS, Martínez Nd, Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía. Revista de enfermedades infecciosas,Vol. XX Núm. 80 abril-junio 2007.
3. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicenter Term Prom Study: Evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Am J ObstetGynecol 1998, 179:635-639.
4. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology 5th edition.Ed. Panamericana, 2007, 616-621.
- 5.- Rafael B, Carsi E, Suarez M, Robledo A. Criterios de uso de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos neonatales, ¿Racional o irracional? Universidad Autónoma de México, Febrero 2011.
- 6.-CoburnB, Morris Am, Tomlison, Detsky AS, ¿Cuándo debe de hacerse un hemocultivo? JAMA, 2012 Aug 1, 308 (5); 502-511.
- 7.- Rubin, GR, JP Sánchez, J Siegel, G Levine, S Saiman, RW Jarvis *et al.*, “Evaluation and treatment in neonates with suspected late onset sepsis: a survey of neonatologists’ practices”, *Pediatrics*. 2002; 110 (4). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/ull/110/4/e42>.
- 8.- Polín R.A y Comité de feto y recién nacido. Sepsis bacteriana neonatal. *Pediatrics*, Mayo 2012; 129.1006.
- 9.-Onderdonk AB, Lee ML, Lieberman E, Delaney ML, Tuomala RE. Quantitative microbiologic models for the preterm delivery. *J Clin Microbiol* 2003; 41(3):1073-9.
10. Brown DR, Kutler D, Rai B, Chan T, Cohen M. Perinatal/ neonatal clinical presentation: bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol* 1995; 15:157-9.
11. - Khalid N, Haque FRCP, (Lond, Edin, Ire) FRCPCH, Definitions of bloodstream, infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005, Vol 6 No 3 (suppl) 45-49.

- 12.-Mathews K Thomas, Varghese Zachariah K, Rebecca Jacob, Jayasudha J, Amar N. Los neonatos son diferentes en Entendiendo la anestesia pediátrica.2008.
13. -Dukes M. Drug utilization Studies methods and uses .Who regional publications European series 1993:45
14. -Jacob. R. What's special about neonates A review. Indian J Anaesth 1998; 42: 11–32.
- 15.-Pita S, Pertegas S, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (España) Cad Aten Primaria 2003; 10: 120-124.
- 16.- Villegas R, Muro R, Garduño J, Aceves M, Madrigal O, Estrada JV y otros. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. Enfermedades infecciosas y microbiológica. Vol 28 Num 2, Abril 2008.
- 17.-Herbest A. Kallenk Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates.Obstet Gynecol 2007; 110:612.
- 18.Nizet V, Klein JO, Bacterial sepsis and meningitis in: infectious disease of the fetus and newborn infant.7 h. ed. Remington JS, et al (Ed) .El Servier Saunders, Philadelphia 2010, P 222.
19. - Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545.
- 20.-Wu JH, Chen CY, Tsao PN, et al. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. PediatrNeonatal 2009; 50:88.
- 21.- Manual de procedimientos, Comisión de ética para la investigación, subdirección de enseñanza e investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE. 2011.



CENTRO MÈDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.
I.S.S.S.T.E
SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES./NEONATOLOGÌA



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO:

Estamos invitándolo a permitir que su hijo/a participe en el protocolo **“Sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de sepsis neonatal tomando 1 ml vs 2 ml de muestra sanguínea”**.

El objetivo de este protocolo es comparar la efectividad para encontrar bacterias en la sangre de su bebé con una muestra pequeña de 1 ml de sangre o una muestra de 2 ml .La extracción de sangre para estos fines se haría solo en caso que tengamos datos clínicos y/o de laboratorio que sugieran infección grave que pueda estar presente en su sangre y para fines del estudio solo se hará en una sola ocasión en su bebé.

La extracción de sangre puede hacerse a partir de un catéter que tenga colocado en alguna vena de su cuerpo y cuando esto no sea factible a través de una punción de vena periférica. Las punciones de vena periférica se hacen con una aguja adecuada al tamaño del bebé y con las medidas de higiene y seguridad necesarias para evitar complicaciones como infecciones. En algunas ocasiones puede haber moretones por este hecho, aunque es raro.

Usted o su bebé no obtendrán un beneficio directo en este momento pero nos puede ayudara a investigar cual cantidad es mejor para obtener la bacteria que ocasione la infección y dar tratamiento especifico, Su bebé no será identificado por su nombre en este protocolo sino que se obtendrá un número de identificación. Si usted no acepta que el bebé participe en el estudio no habrá ninguna repercusión y seguirá recibiendo la misma calidad de atención que se da a todos los bebés. Cualquier duda que surja tiene todo derecho a preguntarle y que le sea contestada por los investigadores el Dr. Manuel Càzarex Ortiz o Belinda Rafael Alemàn en la UCIN telèfono de localización 52005003 extensiòn 14335 o con el Presidente de la Comisiòn de Ètica, Dr Abel Archundia Garcìa, telèfono 52005003 extensiòn 14629.

MÈXICO DF a ----- de----- de-----

NOMBRE, FIRMA Y DIRECCIÒN DEL PAPÀ/ MAMÀ: -----

TESTIGO 1:-----

TESTIGO 2:-----

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
 SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
 SERVICIO DE NEONATOLOGIA

**CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS DEL PROTOCOLO: "SENSIBILIDAD DE LOS HEMOCULTIVOS
 PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL TOMANDO 1ML. VS. 2 ML. DE MUESTRA
 SANGUÍNEA"**

SERVICIOS

UCIN ()

NEONATOLOGIA ()

NOMBRE DEL PACIENTE _____ PESO: _____

NO. EXPEDIENTE _____

PATOLOGIA MATERNA _____

MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS A LA MADRE _____

EDAD GESTACIONAL () POR FUR. () POR CAPURRO VIA DE NACIMIENTO _____

SEXO () APGAR () () MANIOBRAS DE REANIMACION _____

SILVERMAN () ()

DX INGRESO _____

EDAD DE INICIO DE LOS ANTIBIOTICOS (0 A 3 DIAS) (4 A 30 DIAS)

PACIENTE CON SOSPECHA DE SEPSIS: A) Temprana () B) Tardía ()

DATOS CLINICOS _____

TIPO DE ANTIBIOTICO _____

MANIFESTACIONES DEL SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA DEL CONSENSO DE SEPSIS EN PEDIATRIA 2005

EDAD	F.C.		F.R.	TA
	TAQUI	BRADI	TAQUIPNEA	TA SISTOLICA
0 – 7 DIAS	≥180X	≤100X	≥50 X MIN	≤65mmHg
8 – 30 DIAS	≥180X	≤100X	≥40 X MIN	≤75mmHg

HEMOCULTIVO (POS) (NEG) GERMEN AISLADO _____

HEMOCULTIVO	AGENTE AISLADO
2 ml	
1 ml	

DATOS PARACLÍNICOS DE SEPSIS NEONATAL

BIOMETRIA HEMÀTICA				
EDAD	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	PCR	PROCALCITONINA
0 – 7 DIAS	>34 MIL	<150 MIL	>10 mg/l	>0.5 ng/ml
8 – 30 DIAS	>19,500 ó<5 MIL	<150 MIL	>10 mg/l	>0.5 ng/ml