



Universidad Nacional Autónoma de México  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

TESIS DE POSGRADO:  
**BACTERIAS IDENTIFICADAS POR HEMOCULTIVO EN UNA UCIN**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:  
**NEONATOLOGIA**

PRESENTA:  
*DR: NESTOR SABINO GONZALEZ GARCIA*

DIRECTOR DE TESIS:  
DR: ROBERTO HERRERA TORRES

ASESOR METODOLÓGICO:  
MC. MARICRUZ GUTIERREZ BRITO

H. Puebla, Puebla. Diciembre, 2015



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.

## ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes generales.....	5
2.1 Antecedentes específicos.....	25
3. Planteamiento del problema.....	48
4. Justificación.....	49
5. Objetivo.....	50
6. Material y métodos.....	51
7. Bioética.....	51
8. Resultados.....	64
9. Discusión.....	64
10. Conclusiones.....	67
11. Bibliografía.....	68

## **Agradecimientos:**

**Al hospital para el niño poblano:** Por darme la oportunidad de integrarme a ellos, y facilitarme las herramientas necesarias para desarrollar los objetivos en mi especialidad.

**A los médicos adscritos a la ucin del hnp:** Por ser los facilitadores de mi enseñanza, mi guía en esta subespecialidad, por su paciencia, dedicación y comprensión.

**Al departamento de laboratorio clínico división bacteriología:** Por su gran apoyo y Comprensión, especialmente, por la colaboración proporcionado las libretas de hemocultivo para el cotejo.

**Al Dr. Roberto Herrera Torres:** Por ser mi asesor de tesis y su apoyo en el desarrollo de este sueño.

**Dra. Maricruz Gutiérrez Brito:** Por su apoyo y guía como asesor metodológico de esta tesis.

**A mis Amigos, compañeros de trabajo y colegas:** Quienes aportaron mediante los consejos de fortaleza, ánimo pronto y sabiduría un gran apoyo.

# 1.- Resumen

**Objetivo:** Identificar bacterias aisladas por hemocultivo en una ucin.

**Metodología:** Este es un estudio, observacional, descriptivo utilizando como población expedientes clínicos y el archivo electrónico del hnp.

Se analizó en los pacientes fallecidos 2012-2013, en la ucin del hnp. Las bacterias aisladas por hemocultivo central y periférico. Utilizando el archivo electrónico del hospital con cotejo de resultados en el registro escrito en libretas de hemocultivos a resguardo del departamento de laboratorio de bacteriología. Obteniendo una muestra de 40 pacientes y descargando datos en programa Excel. Los datos se tabularon y graficaron en Excel, se utilizaron medidas de dispersión, tendencia central, frecuencias absolutas y relativas para la interpretación de resultados, guardando el rigor metodológico y las características éticas correspondientes.

**Resultados:** En este estudio los 12 hemocultivos positivos, de los 40 pacientes analizados corresponden al 30% de positividad, acorde a la estadística nacional que es del 20 al 30%. 4 hemocultivos periféricos y 8 hemocultivos centrales con 36% y 66%.

Las bacterias aisladas: Son el estafilococo epidermidis, estafilococo hominis, E. coli, estafilococo dorado, y pseudomona aeruginosa, que son gérmenes encontrados dentro de las infecciones intrahospitalarias más comunes y asociados a la higiene inadecuada. Sobre todo el lavado de manos. Y la misma descrita en países del tercer mundo.<sup>1</sup>

**Conclusiones:** Las bacterias aisladas por hemocultivo son: Estafilococo epidermidis en 5 (41.6%). Estafilococo hominis en 2 (16.6%), Klebsiella pneumoniae, Estafilococo aureus, Pseudomona aeruginosa, Acremonium spp. en 1 (8.3%) respectivamente.

La sensibilidad del estafilococo epidermidis es a vancomicina, rifampicina, ciprofloxacino y gentamicina. La resistencia es a penicilina, eritromicina, trimetoprim, y clindamicina. El antibiótico más utilizado vancomicina. El porcentaje de positividad es de 30%.

**Palabras Claves:** sepsis, hemocultivo y bacterias.

## 2.- Antecedentes generales

Sepsis se define como la constelación de hallazgos que constituyen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y una infección. El tratamiento de los bebés que tienen signos inespecíficos de enfermedad prolongada con antibióticos puede evitar complicaciones graves. La complejidad del ejercicio de la medicina en la UCIN limita nuestra capacidad de obtener un diagnóstico rápido de sepsis.<sup>1,6</sup>

Sepsis: es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal mundial, con un estimado de 245.000 a 3 millones de casos de sepsis neonatal que ocurren anualmente en el mundo en desarrollo. En el mundo desarrollado, la mayoría de los neonatos que ingresaron a UCIN serán tratados por sospecha de infección bacteriana. Existe mayor tasa de mortalidad por infecciones severas en muy bajo peso de nacimiento (los nacidos <1.500 g) muchos casos de sepsis, en la UCIN tienen un síndrome clínico no asociados con hemocultivos positivos.<sup>1,6</sup>

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal, Las defensas inmunes inmaduras, ambientales y factores maternos contribuyen a que un tercio de los recién nacidos muy prematuros, experimentan sepsis durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.<sup>1</sup> con tasas de infección tan alto como 21-36% durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.<sup>1</sup>

La sepsis que ocurren en las primeras 72 h de vida se conoce como la sepsis de aparición temprana (EOS), y generalmente es causada por la transmisión vertical del tracto genitourinario materno microorganismos como Escherichia coli y estreptococos del grupo B (GBS). Corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas y la colonización por SGB, son típicos de los factores de riesgo para EOS.<sup>1,3</sup>

La sepsis de aparición tardía (LOS) generalmente se clasifica como sepsis que ocurre más allá de las 72 h, y a menudo es causada por agentes patógenos adquiridos nosocomialmente. La prematuridad, presencia de instrumentación invasiva como líneas centrales, el uso de la nutrición parenteral y ventilación mecánica son todos factores de riesgo.<sup>1,3</sup>

En neonatos, condiciones genéticas, como trastornos cromosómicos y los errores innatos del metabolismo equivalen a un porcentaje menor de patologías, las complicaciones neonatales del nacimiento prematuro se han atribuido tradicionalmente a la interrupción del proceso de desarrollo, resultando en la inmadurez del desarrollo de órganos y funciones, y lesiones debido al sustento de vida medidas necesarias en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Mientras las muertes neonatales representan el 44% de la mortalidad mundial de niños menores de 5 años, el parto pretérmino es la causa número uno de muerte entre los recién nacidos. Por lo tanto, importantes recursos se han ejercido sobre la prevención de los nacimientos prematuros, con la esperanza de disminuir las complicaciones comunes.<sup>1,2</sup>

Las definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis y shock séptico se han articulado por un panel de consenso multidisciplinario de especialistas de adultos y validados en pacientes adultos. Estas definiciones fueron modificadas para los pacientes pediátricos, incluidos los recién nacidos, elaborado por el International Pediatric Sepsis Consensus Conference, que se publicaron en 2005 . La aplicación y uso clínico de estas definiciones en bebés prematuros ha sido problemático, debido en gran parte a la enorme variación dependiente de la edad signos vitales en las normas, así como a una multitud de diferencias fisiológicas entre adultos, niños y neonatos.<sup>5</sup>

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): La presencia en al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser anormal temperatura o recuento de leucocitos.

Temperatura • temperatura de  $>38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$  HR.

- Taquicardia, definida como una media  $>2$  SD por encima de lo normal para la edad
  - en la ausencia de estímulos externos, crónica, drogas, o estímulos dolorosos
- No se puede explicar una elevación persistente de 0,5 a 4-h período de tiempo
- Bradicardia, definida como una FC promedio  $<$  percentil 10 para la edad
  - en ausencia de estímulo vagal,  $\beta$ -bloqueantes, o enfermedad cardíaca congénita

- Depresión persistente no se puede explicar en un 0,5 -h período de tiempo
- Frecuencia respiratoria Media frecuencia respiratoria >2 SD por encima de lo normal para edad
- Ventilación mecánica de un agudo proceso subyacente no relacionados con enfermedad neuromuscular o la recepción de la anestesia general

#### Recuento de leucocitos

- Recuento de leucocitos elevado o deprimido Para la edad
- >10% los neutrófilos inmaduros

Evidencia de infección incluye resultados positivos en el examen clínico, las imágenes, y las pruebas de laboratorio (por ejemplo, la presencia de glóbulos blancos en el líquido del cuerpo normalmente estéril, víscera perforada, radiografía de tórax compatible con neumonía, erupción petequeial o purpúrica, o púrpura fulminante).

SIRS es un estado fisiológico de desregulación representada por las desviaciones en los signos vitales y los valores del laboratorio. se detalla la definición específica utilizada por el panel de consenso. Esta definición de SIRS requiere el uso basado en la edad, las normas vitales.<sup>6</sup>

La definición de SIRS también depende en gran medida de desviaciones de la temperatura. No sólo son la fiebre poco frecuente en los prematuros, las temperaturas centrales están reguladas artificialmente por calentadores.

SIRS como un estado fisiológico de desregulación representada por las desviaciones en los signos vitales y los valores del laboratorio.

Si bien las definiciones de SIRS y sepsis como se describe en la conferencia de consenso ofrecen directrices específicas en cuanto al grado de la desviación en los signos vitales o los resultados de los análisis de laboratorio que se consideran significativos, el concepto de infección es vaga. SIRS: sepsis es causada por una infección, las pruebas utilizadas para diagnosticar la infección es muy variadas. Como consecuencia de ello, casi todos los episodios de SIRS se supone que están en la etiología infecciosa. Los resultados de esta presunción errónea con frecuencia son dos: los antibióticos son utilizados de manera inapropiada e innecesariamente, y un correcto diagnóstico de la enfermedad del bebé que no se desarrolla adecuadamente.<sup>6</sup>

En vista de la terrible secuela de la infección en los prematuros, las variaciones en la presentación de la sepsis neonatal, y las limitaciones en la sensibilidad del cultivo sanguíneo, el fenómeno de la cultura sepsis ha sido aceptado durante largo tiempo como un diagnóstico en la UCIN. A los efectos del debate, del término sepsis se aplica a las situaciones en que un bebé tiene signos y síntomas de SIRS atribuido a la etiología bacteriana, pero en los cuales el organismo no ha sido aislado adecuadamente en la recogida de la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR), o en la orina.

El diagnóstico de sepsis ha persistido debido, en parte, a la aceptación en la UCIN de la idea de que un médico pueda reconocer los pacientes sépticos y de alguna manera distinguirlos de los pacientes no sépticos, las tasas de infección real versus las tasas de tratamiento antibiótico sería más similar a la de los pacientes asintomáticos.

En una serie, la tasa de infección en los recién nacidos asintomáticos fue de 0,9 %, mientras que la tasa de tratamiento fue de 15,6 %. Del mismo modo, una revisión de los estudios observacionales de la sepsis neonatal reveló que, entre los bebés sintomáticos 2,3 % estaban infectados y el 38,2 % fueron tratadas y de los niños críticamente enfermos sólo 10,4 % estaban infectados, mientras que 78,4 % fueron tratados. EL cultivo de sangre positivo el estándar de oro en la sepsis.<sup>7</sup>

Aunque los cultivos en sangre han mejorado en los últimos años, su sensibilidad para el diagnóstico de infección del torrente sanguíneo es todavía dependiente de la cantidad de sangre usada para inocular el medio de cultivo. Los médicos se han basado en la creencia de que los recién nacidos y los niños pequeños, con bacteriemia, tienen una mayor carga bacteriana. Estas altas cargas bacterianas bacteriemia en los bebés y los niños se citan para justificar el uso de volúmenes más pequeñas de sangre para la inoculación de las botellas de hemocultivo.

Hay un consenso general en cuanto a que por lo menos un solo cultivo de sangre de 1 mL debe ser recogido si se sospecha infección del torrente sanguíneo y tiene una sensibilidad para la detección de bacteriemia de aproximadamente el 90 %. Una muestra sanguínea adecuada tiene el doble de probabilidades de obtener un resultado positivo no contaminante. Dada la baja probabilidad de las infecciones por bacterias anaerobias (salvo en determinadas situaciones clínicas), muchos expertos recomiendan aplazar rutina cultivo anaerobio en favor de un mayor alícuota de sangre de vacunar a un solo frasco de cultivo aeróbico. Inoculando el pleno mililitro en un solo frasco aerobio tendrá un mayor rendimiento para la mayoría de los pacientes.<sup>8</sup>

Las consecuencias de terapia innecesaria de antibióticos pueden ser muy graves y la demora en su presentación contribuir a uso indiscriminado, Infección por microorganismos resistentes, infecciones por hongos, la enterocolitis necrotizante (NEC), sepsis de aparición tardía (ATS), y la muerte se han relacionado con administración prolongada antibiótico empírico.

El micro bioma intestinal está siendo cada vez más reconocido como un importante factor que contribuye a la salud y la enfermedad en los recién nacidos y los niños. Alteración del micro bioma intestinal, entre ellos una menor diversidad microbiana y la selección de cepas resistentes a los antibióticos se han identificado en los días de la iniciación de la terapia con antibióticos.

Más de 5 días de administración de antibiótico empírico inicial en los neonatos se ha asociado de forma independiente con ATS y la muerte, y con los resultados combinados de ATS, muerte o NEC, con un número necesario para dañar de sólo 3. Entre los niños ELBW, resultados similares han sido reportados, en el que las probabilidades de muerte y NEC. La muerte o NEC ha aumentado en los recién nacidos que recibieron más de 5 días de antibióticos con cultivos estériles. Ambos grupos reveló que cada día de los antibióticos aumentó las probabilidades de malos resultados. Estos son los informes retrospectivos.

Aunque las infecciones micóticas son una potencial complicación de la terapia con antibióticos en toda la población de pacientes, entre los prematuros, las pruebas de la existencia de candidiasis asociada con antibióticos es fuerte y puede tener consecuencias graves. Uso de antibióticos previos, especialmente la exposición cefalosporina de tercera generación, está entre los factores de riesgo de candidiasis invasora en los neonatos. Un aumento del número de antibióticos y antibióticos, se correlaciona con el riesgo de candidemia. La incidencia de candidemia aparición tardía en los neonatos varía, y se ha encontrado que es tan alta como 20% en niños ELBW. En el Instituto Nacional de Salud Infantil y el Desarrollo Neonatal Research Network, Candida fue el tercer microorganismo aislado más común en los casos de ATS.

La tasa de mortalidad de las infecciones por Candida albicans en los neonatos es de aproximadamente 30 %. Sobre todo, el resultado del desarrollo neurológico de los bebés que han sobrevivido a candidiasis invasora es considerablemente peor siendo similar al de rn prematuros.

Hay evidencia sustancial de que la exposición prolongada con antibióticos aumenta en un bebé el riesgo de futuras infecciones por *Candida*, y candidiasis invasora es asociado con pobres resultados a largo plazo. Incluso una pequeña disminución en la tasa de exposición innecesaria de antibióticos podría tener un impacto sustancial en la tasa de complicaciones infecciosas en las UCIN.

Hemos de aspirar a reducir al mínimo los efectos adversos del uso de los antibióticos innecesarios de la misma manera que evaluamos la necesidad de líneas centrales y catéteres urinarios para prevenir infección de la vía central y las infecciones del tracto urinario.<sup>8</sup>

La inmunidad innata y las deficiencias de inmunidad humoral y las estrategias para modificar la respuesta inmune son importantes para prevenir infección nosocomial. La alimentación con leche es un modificador inmunitario eficaz y reduce las tasas de infección en los niños prematuros hospitalizados. Los resultados de los estudios de agentes farmacológicos como globulina inmune policlonal intravenosa y factores estimulantes de colonia para reducir las infecciones nosocomiales se han mezclado. Específicamente a la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y los probióticos son investigadas y pueden convertirse en instrumentos eficaces para reducir las infecciones nosocomiales en el futuro.<sup>15</sup>

Aunque los avances en los cuidados intensivos neonatales han dado lugar a un aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros, la hospitalización prolongada hace que estos niños sean vulnerables a infección nosocomial (IN). La incidencia de IN varía entre las instalaciones y es inversamente proporcional a la edad gestacional del bebé. Los más inmaduros tienen tasas de sepsis de aparición tardía (ATS) en más del 40 %. Los niños prematuros son particularmente susceptibles a la infección a causa de la inmadurez de las defensas del huésped que incluyen deficiencias cualitativas y cuantitativas de los neutrófilos, la insuficiente opsonización, las deficiencias de los componentes del complemento, y la hipogammaglobulinemia debido a la falta de transferencia transplacentaria materna de inmunoglobulina (Ig) G.

Los niños prematuros también se colonizaron rápidamente con microbiota residente hospital. Además, el uso prolongado de catéteres intravasculares y tubos endotraqueales altera las incompetentes barreras cutáneas y mucosas, predisponen a la de los bebés IN. Además, el uso de tratamiento antibiótico de amplio espectro puede seleccionar microbiota comensal mucosa que tienen una importante resistencia a los antimicrobianos.

A pesar del temprano reconocimiento, cuidado de apoyo empírico, la pronta y posterior sensibilidad demostrada terapia antimicrobiana, IN sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los bebés. Medidas que previenen la infección conduce a mejores resultados en estos frágiles bebés.<sup>16</sup>

## INMUNIDAD INNATA

El neutrófilo es el principal componente de defensa del hospedero y es clave para la respuesta inmune innata a infección y la inflamación. Los neutrófilos fagocitan sustancias extrañas, como las bacterias y degradar los desechos inflamatoria inespecífica en una forma; un encuentro previo con el material extraño no es necesario partir de fagocitosis y degradación. El común de los neutrófilos células progenitoras es el de los granulocitos y monocitos unidad formadora, que lo diferencia de la médula ósea bajo la dirección de factores estimulantes de colonias.

### Sistemas inmunes del huésped.

Los neutrófilos ocupan varios compartimentos dentro del cuerpo, incluyendo la médula ósea, y otros. De los neutrófilos que residen en el flujo de la sangre, aproximadamente el 50% asocia con el endotelio vascular, que comprende la denominada marginated piscina. La médula ósea contiene células precursoras poblaciones, y la tasa basal proliferativa de estas células. la médula ósea es considerablemente menor que el de los adultos y en cara a la sepsis se pueden agotar rápidamente. Un bebé que tiene una infección seria, rápidamente consume el limitado número de neutrófilos y la disminución de la capacidad de acelerar proliferación conduce a la neutropenia. Los neutrófilos presentan también clínicamente importantes deficiencias en la función, incluyendo defectos de quimio taxis, adherencia, la transmigración y fagocitosis. Este déficit es especialmente desenmascarado ante situaciones de estrés, como la infección.<sup>16</sup>

El descubrimiento relativamente reciente receptores de reconocimiento de patrón, en los seres humanos, en particular los receptores tipo toll (TLRs), que son capaces de reconocer invasores microbianos antes de la activación de la inmunidad adaptativa, ha sido un gran avance en la comprensión de la primera línea de defensa del sistema inmune innato. Quizá lo que es aún más importante, sin embargo, es la demostración de que el sistema inmune innato es un factor crucial para una correcta activación del sistema inmune adaptativo de las células T y B , proporcionando así un vínculo esencial entre el reconocimiento de un microbio y respuesta inmune adaptativa. Aunque el entendimiento de TLEs está creciendo impresionantemente, quedan muchas preguntas y susceptibilidad a enfermedades infecciosas y cómo varios TLRs cooperan para resistir la infección. Debido al importante papel de TRLs en la regulación respuesta inmune adaptativa, es probable que las investigaciones que se generen nuevas herramientas farmacológicas para una mejor gestión de la sepsis neonatal y la inflamación.<sup>15</sup>

#### MEJORAR LA INMUNIDAD INNATA

Debido a las deficiencias en la cantidad y la calidad de los neutrófilos en periodo neonatal, los esfuerzos por mejorar, han incluido función de los neutrófilos de glóbulos blancos (WBC) y transfusiones parenterales de factores estimulantes de colonias.

WBC se han utilizado las transfusiones, aunque rara vez, desde la década de 1980 para los recién nacidos cuyas sepsis es ifluida a la neutropenia. Cuatro ensayos aleatorios de las transfusiones de glóbulos blancos los bebés han experimentado meta-análisis. Tres de los ensayos comparó transfusión de glóbulos blancos placebo, y el cuarto estudio comparado WBC transfusión con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Cuando se examina en total, no mejora en la supervivencia de los recién nacidos tratados con WBC las transfusiones, pero la conclusión de los autores es que las pruebas de ensayos aleatorios y controlados es concluyente para apoyar o refutar el uso rutinario de las transfusiones de granulocitos en neonatos que tienen sepsis y neutropenia para reducir la mortalidad y la morbilidad. Además, existen importantes limitaciones prácticas para obtener granulocitos para transfusión en el momento oportuno.

Mucha atención se ha dirigido al mejoramiento de inmunidad fagocítica mieloide con factores estimulantes de colonias. Aumentando el nivel absoluto de neutrófilos, para mejorar los neutrófilos quimio taxis, fagocitosis. Profilaxis con factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) puede proporcionar protección contra la infección cuando se aplica a los niños menores de 32 semanas de gestación que están

experimentando neutropenia ( $<1,7 \times 10^3/\text{mcl}$  [ $1,7 \times 10^9/\text{L}$ ]) o con alto riesgo de desarrollar neutropenia postnatal.

Un estudio de GM-CSF prometedores para reducir las tasas de infección sistémica. Sin embargo, el número de pacientes en el estudio era pequeño y las diferencias no fueron estadísticamente significativas. se observó un efecto similar en un pequeño estudio no aleatorizado profiláctica de corto plazo el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en los recién nacidos que habían establecido la neutropenia. Tres ensayos aleatorizados evaluando el uso de factores estimulantes de colonias para prevenir la sepsis en lactantes de bajo peso al nacer se han reportado hasta la fecha y han sido evaluadas por meta-análisis. Factor que complica la interpretación de los datos agrupados es que las definiciones de sepsis no fueron uniformes en los estudios. Además, la mayoría de los aislamientos de cultivos sangre de recién nacidos prematuros fueron *Staphylococcus coagulasa-negativa*, y se ha estimado que aproximadamente el 50% de estos aislamientos representan contaminación en lugar de una verdadera infección sistémica.

Aunque no hay toxicidad asociada a tratamiento con GM-CSF, no hay reducciones significativas en la mortalidad. En la actualidad, la evidencia es insuficiente para apoyar el uso rutinario de G-CSF o GM-CSF como profilaxis. Sin embargo, un gran estudio multicéntrico, aleatorizado se está llevando a cabo en el Reino Unido de FEC-GM profiláctico para la prevención de la sepsis neonatal (PROGRAMAS prueba)<sup>16</sup>

## INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR

Hace más de un siglo, Behring y Kitasato descubrieron que un componente del suero, más tarde llamado anticuerpo, podría transferir inmunidad específica de un animal a otro. En los años transcurridos desde entonces, una explosión de conocimientos ha desgranado algunas de las complejas interacciones entre los linfocitos, las células presentadoras de antígeno, y el microambiente que conduce a la producción y la diversidad de los anticuerpos repertorio inmunológico.

El estado inmune neonatal puede ser considerado una continuación de la quietud relativa del medio ambiente en el útero, que parece necesario para supervivencia fetal. La inmunodeficiencia predispone en el recién nacido a infecciones graves (por ejemplo, virus del herpes simple, el virus de sarampión, el virus respiratorio sincitial (VRS), *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*), prolongación de la infección (por ejemplo, el virus de la influenza, el citomegalovirus, *Chlamydia*, *Toxoplasma gondii*), o infecciones recurrentes (por ejemplo, varicela-zoster).

Esta predisposición a este tipo de infecciones sugiere deterioro de la inmunidad innata y la adaptativa linfocitos CD4/CD8 T-respuesta celular. Deficiente presentación de antígenos de las células dendríticas, que son el centro de inmunidad innata y adquirida, también pueden desempeñar un papel.

Se ha observado que las células del sistema inmune recién nacido difieren funcionalmente de células adultas in vitro. Las diferencias de neonatos y de adultos las respuestas inmunes pueden ser debido a la falta de una memoria inmunológica existentes en los recién nacidos o de un pequeño número total de células inmunes en los tejidos linfoides periféricos en las etapas tempranas de la vida. En la última década, los estudios en animales han demostrado que los recién nacidos pueden ser lo suficientemente competente inmunocompetente, en circunstancias de estimulación óptima, para montar en adultos nivel respuestas linfocitarias.<sup>14</sup>

La mayor parte de la piscina del recién nacido es Ig maternas. Trofoblasto placentario las células se reconocen epitopos en el fragmento Fc de Ig, y por endocitosis mediada por receptor, IgG es incorporado en las vesículas y liberados en la circulación fetal.

Este es un proceso activo y del Ig las concentraciones en los recién nacidos a término pueden ser superiores a las de la madre. Aunque IgG se transfiere a lo largo de la gestación, la mayoría se produce durante la tarde segunda y tercera trimestres. Por lo tanto, extremadamente prematuros muchas de las transferencia anticuerpos.

## Inmunización pasiva

Estudios clínicos han estudiado los beneficios de la administración IGIV para reducir el riesgo de ATS de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) neonatos. Meta-análisis de ensayos clínicos en niños demostró que IGIV profiláctica dio lugar a pequeñas reducciones en la sepsis pero no se asocia con una mejoría en otros resultados importantes, tales como la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) o hemorragia intraventricular o la duración de la estancia hospitalaria. Por lo tanto, la mayoría de los autores no recomiendan uso profiláctico de la IGIV para prevenir IN.

Fuentes de la IGIV probado hasta la fecha han sido preparados derivados de amplio donantes de plasma. Un gran ensayo aleatorizado demostró un 31% de reducción en la incidencia de la sepsis grave en los neonatos que se atribuyó a la afortunada coincidencia presencia de alta actividad opsonizante dentro de la parcelas concretas de la IGIV. Los resultados de algunos estudios han mostrado promesa de agente patógeno específico "globulina hiperinmune" los preparativos y anticuerpos monoclonales quiméricos humanizados para la prevención de la sepsis grave en los neonatos. Sin embargo, en un reciente estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado para probar INH-A21, una inmunoglobulina intravenosa derivados de los donantes que habían altos títulos de anticuerpos en la superficie de las adherencias *Staphylococcus epidermidis* o *S aureus*, frente a placebo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad general o IN causada por estafilococos coagulasa negativos o *Candida* fueron documentados. En la actualidad, las mejores pruebas médicas no admite el uso de globulina hiperinmune tales preparativos, aunque antiestafilocócicos Igs que se encuentran en proceso de desarrollo o que se encuentran en los ensayos clínicos pueden ser de beneficio contra determinadas infecciones bacterianas.<sup>15</sup>

## Inmunización activa

La temprana vacunación normalmente se caracteriza por breve y débil respuesta de anticuerpos. La exhaustas respuesta inmune es especialmente cierto para los neonatos y lactantes inmunizados con células T independientes antígenos polisacáridos y células T proteína dependiente de antígenos. Además, anticuerpos maternos neonatales más inhiben la respuesta inmune a los antígenos. Las estrategias de vacunación que incluyen el acondicionamiento y refuerzo posterior es más probable que contrarrestar estos efectos y proporcionar protección contra la exposición a las enfermedades infecciosas en los primeros años de vida.

El tracto gastrointestinal humano es una importante barrera entre el lumen intestinal y el resto del cuerpo. La transición del estéril entorno uterino con el mundo exterior permite colonización bacteriana de la luz intestinal. Este proceso puede estar plagado de problemas, especialmente para el recién nacido prematuro, como demuestran las tasas de NEC de hasta el 10 %. La interacción de las bacterias comensales, el epitelio intestinal y el sistema inmune intestinal es de vital importancia.

Los intestinos de los bebés a término sanos se colonizaron rápidamente por las bacterias, probablemente derivado de la madre durante la lactancia. Las bacterias comensales Normal participar en una relación mutuamente beneficiosa con el host, lo que proporciona el host con importantes beneficios inmunológicos y nutricionales. Estas bacterias y sus productos estimulan directamente de la sangre intestinal, afectan a la proliferación y la diferenciación, y alterar las uniones herméticas entre las células epiteliales. El ambiente hospitalario expone los bebés a numerosas bacterias potencialmente patógenas. Administración de antibióticos y con nutrición parenteral altera la composición de microbiota comensal. Además, la mala motilidad del intestino neonatal predispone al sobre crecimiento bacteriano. Entender la maduración normal de mucosa intestinal y las formas de mejorar la transición de los recién nacidos prematuros de la fetal a estado el estado maduro son importantes áreas de investigación.

La leche materna a los recién nacidos prematuros mejora defensa del huésped, función digestiva, la digestión y absorción de nutrientes, y los resultados del desarrollo neurológico. Una compleja interacción de las citocinas, las quimiocinas, factores estimulantes de colonias, los leucocitos, y preformados IgA hace leche humana un potente modulador inmunológico. La alimentación con leche aumenta las células asesinas naturales y T CD8 de las células, lo que indica una mayor madurez en el desarrollo de los sistemas inmunes de bebés alimentados con leche materna. Se ha sugerido que la leche materna es un vehículo de comunicación entre el sistema inmune y la madre del recién nacido, un sistema dirigiendo y educar el sistema inmune, metabólicos y microbiota sistemas dentro del bebé y a la vez otorga múltiples medios de protección de los agentes patógenos.

En los neonatos, la leche humana reduce los importantes resultados de los y de las infecciones relacionadas con NEC. También parece que hay una relación dosis-dependiente entre la leche materna y ATS. Sin embargo, la pasteurización de la leche humana parece inmune a efectos de disminuir sus propiedades.

En un estudio en el que se comparaba cruda y pasteurizada la leche materna, la tasa de infección en el grupo dado leche humana pasteurizada fue significativamente superior que en el grupo materia prima leche humana. De manera similar, en un estudio en el que se comparaba fórmula, leche de donantes, y en la leche materna, infecciones en los lactantes a los que sólo la leche materna ha disminuido significativamente, pero no se vio diferencia entre los donantes la dado leche pasteurizada o la fórmula. Por lo tanto, la ventaja inmunológica de la leche materna al bebé parece estar disminuida con el procesamiento o la pasteurización de la leche no bancarizados.<sup>15</sup>

Los probióticos.

Una mejor comprensión del desarrollo ecosistema intestinal en el neonato puede ser la clave para la prevención de varias enfermedades importantes. Este ecosistema intestinal está compuesto de tres componentes que interactúan estrechamente: las células del huésped, los nutrientes, y microbiota. Los cambios de microbiota intestinal y las células del huésped durante la maduración intestino afectan a los países en desarrollo, y estos interactúan con el entorno cambiante de nutrientes. Reducción en las cantidades de bacterias comensales normales en el contexto de la infección o después del tratamiento con antibióticos pueden interferir con la disponibilidad de los nutrientes beneficiosos y afectar estimulación desarrollo de mucosa gastrointestinal y la respuesta inmune innata y adaptativa.

Los niños prematuros expuestos al ambiente hospitalario se colonizaron rápidamente con microorganismos patogénicos. Además, estos bebés con frecuencia reciben tratamiento con antibióticos de amplio espectro que limita y sesga el repertorio de la microbiota intestinal, posiblemente aumentando el riesgo de sepsis y NEC. Las bacterias probióticas son microorganismos vivos complementos para estimular la colonización del intestino con "deseable" bacterias y en beneficio de los host. Beneficios de los probióticos incluyen el mejoramiento de la nutrición a través de una mejor tolerancia de la alimentación enteral y menos necesidad de nutrición intravenosa. Además, los probióticos tienen el potencial de reducir el intestino grueso depósito de más especies patógenas, aumentar las barreras mucosa intestinal de bacterias y productos bacterianos y condiciones inmunidad protectora. Los probióticos pueden reducir las tasas de sepsis, uso de antibióticos, y la incidencia de ECN. Los mecanismos por los que los probióticos pueden beneficiar a los lactantes prematuros han sido revisados.

Los resultados de los estudios de los niños prematuros el tratamiento con probióticos para prevenir la sepsis son concluyentes. Lin y colaboradores (48) evaluaron la eficacia de los probióticos en la reducción de la incidencia y severidad de NEC en los neonatos.

Aunque no la medida de resultado primaria, la incidencia de sepsis probada por cultivo se redujo significativamente en el grupo de tratamiento. El desenlace compuesto de muerte/NEC o la sepsis también se redujo significativamente. Sin embargo, un estudio multicéntrico, doble ciego de Italia de los recién nacidos prematuros no mostró una diferencia significativa en la incidencia de infecciones del tracto urinario, sepsis bacteriana, o NEC siguientes comidas probióticas. (49) a pesar de que el número de cada uno de los resultados fue pequeño, era en realidad una tendencia hacia un aumento de sepsis bacteriana en el grupo de tratamiento.

La mayoría de los ensayos clínicos controlados informaron recientemente de los probióticos, no se han notificado efectos adversos, y no se produjeron casos de sepsis debido a los microorganismos probióticos. *Lactobacillus* sp) no causar infecciones graves en adultos, niños y lactantes. Kunz y sus colegas informó *Lactobacillus* sepsis en lactantes que habían dos síndrome de intestino corto tras NEC, estaban recibiendo tratamiento probiótico. Precaución es apropiado siempre que presenta un potencial agente infeccioso como tratamiento en los lactantes que son relativamente inmunodeficientes.

Una lista aparentemente interminable de candidatos potenciales de bacterias comensales, combinaciones y dosis puede considerarse probióticos para terapia. Las características ideales de cepas probióticas para ser utilizados en los niños prematuros que todavía no se han definido. Los probióticos pueden ofrecer beneficios potenciales para los niños prematuros, pero los ensayos clínicos de tamaño suficiente para autorizar la investigación de resultados clínicamente importantes.<sup>15</sup>

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad que no ha dejado de mejorar la práctica de la medicina han sido acompañados por un aumento concomitante en el número de ensayos clínicos disponibles para los médicos para evaluar su estado clínico de los pacientes. Como el número de pruebas propuestas, la capacidad de evaluar una prueba de rendimiento crítico a través revisión basada en evidencia es primordial en la selección las pruebas que le proporcionará la mejor atención a los pacientes.

En la neonatología, el posible diagnóstico potencialmente séptico del bebé ha demostrado ser un reto. En general, existe un bajo umbral de terapia antibiótica empírica en esta población, ya que las manifestaciones de la sepsis son gigantescas, y potencialmente mortales si el diagnóstico se retrasa. Dada la multitud de causas infecciosas y numerosas oportunidades para la infección durante el embarazo y el parto, amplio (inespecífico) pruebas de diagnóstico están siendo continuamente evaluadas por su papel en el mejoramiento de la capacidad del médico para hacer el diagnóstico.

En el caso de sepsis neonatal, una prueba de referencia permitiría una separación de los recién nacidos en dos grupos: los que tienen infección y aquellos que no. Los hemocultivos positivos fueron una vez adecuados para este propósito, pero ahora se sabe que pueden producir tanto falsos positivos y falsos negativos. A la hora de evaluar las pruebas de diagnóstico de sepsis, algunas personas han utilizado los pacientes que tienen hemocultivos positivos y signos de sepsis en el estándar de oro, en pacientes asintomáticos que tienen resultados negativos cultura como controles. Los médicos son más propensos a buscar la ayuda de una prueba de diagnóstico para los pacientes que no están clasificados en cualquiera de estos grupos. Puesto que tales casos ambiguos con frecuencia son excluidos del análisis de los resultados de las pruebas de diagnóstico, interpretar su significado en estas situaciones puede ser difícil.<sup>18</sup>

#### AVANCES EN LA DETECCION DE SEPSIS

Sepsis Clínica se define como un estado inflamatorio (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y la presencia de una infección conocida o sospechada. Esta aparentemente simple definición plantea dos grandes problemas. En primer lugar, aunque muchos médicos atribuyen casi automáticamente síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la infección, las causas de este síndrome son múltiples y abarcan muchos procesos no infecciosos. En segundo lugar, la sensibilidad de los cultivos de sangre para identificar bacterias patógenas pueden ser más bajos en los recién nacidos que en los adultos debido a tratamiento antibiótico previo, pequeña muestra los volúmenes y bacteriemia de bajo grado. Para complicar las cosas, se puede tardar hasta 48 horas para detectar el organismo sobre la base de cultivo de sangre mediante métodos actuales y, a continuación, otros 24 a 48 horas antes de la identidad y sensibilidad antibiótica. Durante este tiempo, se administran antibióticos empíricos.

Para mejorar el diagnóstico de sepsis neonatal, se están introduciendo nuevas tecnologías en laboratorios de análisis clínicos que se reducirá el tiempo necesario para identificar un posible agente patógeno. Además, varios biomarcadores características y de la frecuencia cardíaca (HRC) vigilancia se evalúa para determinar si es posible identificar rápidamente los recién nacidos infectados

#### HRC Control

Investigación de patrones eléctrico cardíaco ha revelado que redujeron la variabilidad temporal y las deceleraciones de la frecuencia cardíaca pueden ser indicadores tempranos de inestabilidad clínica y son hipótesis que mediada por el anti-inflamatorio.

La interpretación del latido a latido variación en un paciente. Un índice bajo indica variación normal, Un reciente ensayo aleatorizado controlado de >3.000 recién nacidos de muy bajo peso al nacer revelaron que el uso de HRC control disminuyó significativamente la mortalidad en 30 días. El mecanismo por el cual se reduce mortalidad en la cohorte control sigue siendo poco claro. En un estudio separado, los recién nacidos con sepsis probada por cultivo estadísticamente tuvieron un mayor HRC durante las 24 horas previas al episodio séptico en comparación con los controles sanos. El examen de las variaciones de frecuencia cardiaca son una alerta temprana de inminente inestabilidad clínica, y se necesita investigación adicional para determinar si se pueden diferenciar entre el verdadero sepsis frente a un cultivo negativo.

#### Biomarcadores séricos

Aunque un cultivo de sangre positivo sigue siendo el estándar para diagnosticar sepsis neonatal, muchos investigadores han evaluado midiendo la respuesta de host como un complemento de diagnóstico. El objetivo de investigación biomarcadores séricos es identificar un medio por el cual un niño infectado puede ser identificado rápidamente, antes de la aparición de síntomas potencialmente mortales, mejoraría el uso de los antibióticos, los costos de la atención médica, y la duración de la estancia hospitalaria.

Un biomarcador ideal debería ser elevada durante el curso de la infección y se mantiene elevada durante un periodo suficiente para proporcionar la oportunidad para la toma de muestras. El biomarcador debe tener bien definidos los valores para diferenciar los bebés infectados, con una alta sensibilidad y valor predictivo negativo. También es útil si sus valores reflejan la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia. Varios biomarcadores séricos han sido evaluados como posibles indicadores de la sepsis neonatal.

Proteína C-reactiva (PCR), es un biomarcador más comúnmente utilizados, es sintetizada en las 6 horas de la exposición a un proceso infeccioso y generalmente se vuelve anormal dentro de las 24 horas. PCR porque tarda hasta 24 horas después de la aparición de una infección. PCR también es limitada, en la medida en que se eleva en otros procesos, incluidos los traumas y la isquemia. Tiene una alta especificidad, entre 93% y 100 %; por lo tanto, una PCR normal da como resultado que es poco probable que se dé enfermedad debido a un proceso infeccioso.

Por lo general los niveles siguen siendo elevados hasta que la infección sea controlada; por lo tanto, la PCR puede servir como un marcador de éxito del tratamiento.

Procalcitonina (PCT), es un 116-aminoácido precursor de péptido calcitonina que surge en respuesta a la mayoría de las infecciones y algunos procesos inflamatorios. El aumento de PCT en la sepsis parece correlacionarse con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad, y de los aumentos de PCT. Un meta-análisis de 22 estudios encontraron que la PCT es más exacto en el diagnóstico de sepsis de aparición tardía (SAT). un meta-análisis incluyó 29 estudios y encontraron una sensibilidad y especificidad conjuntas de 81% y 79 %, respectivamente. en el neonato, el PCT es mayor durante los primeros 2 días de vida y es teorizado a ser secundaria a cambios proinflamatorias periparto, por lo que resulta menos útil durante este período de tiempo. También pueden ser elevados en los lactantes con procesos no infecciosas, como el síndrome de dificultad respiratoria, fallo hemodinámico y asfixia perinatal, así como postresucitación.<sup>20</sup>

Otros marcadores inmunológicos se están estudiando su utilidad en la detección de sepsis neonatal. Las citoquinas proinflamatorias tales como la interleuquina-6 y la interleuquina-8, se pensaba inicialmente que eran excelentes marcadores para detectar la infección, pero la muy corta vida media de citoquinas circulantes aumentó significativamente la tasa de resultados falsos negativos.

Un aumento de los niveles circulantes de calprotectina, el principal producto de las células del sistema inmune innato, se ha demostrado que tienen una mayor sensibilidad y especificidad (89% y 96 %, respectivamente) para sepsis de aparición tardía que la PCR, y, en una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso al nacer, los niveles no se vean influidos por edad postnatal.

Los avances en flujo cytometry han permitido la investigación antigénica de la superficie celular como posibles marcadores. Un estudio reciente encontró expresión CD64 que se ha aumentado considerablemente en los recién nacidos con sepsis probada por cultivo en comparación con aquellos con cultivo negativo sepsis o controles sanos, con una sensibilidad de 88,6 % y un valor predictivo negativo del 94 %.

A pesar de una investigación completa de muchas otras proteínas y moléculas pequeñas, no hay un solo biomarcador perfecto para detectar sepsis neonatal. Por lo tanto, los investigadores han intentado combinar los marcadores en un esfuerzo por impulsar su sensibilidad y especificidad.

Un estudio combinando de cuatro marcadores diferentes de molécula de adhesión intercelular soluble 1, PCR, E-selectina soluble y amiloide A-fue capaz de generar una sensibilidad del 90% y un valor predictivo negativo de 91,3 %. Otro estudio utilizando un enfoque proteómico encontró que la combinación proapolipoprotein C-II y un des-arginina variante de amiloide sérico A que resultó eficaz para identificar sepsis, con un valor predictivo negativo del 100% de su cohorte. Por lo tanto, en la siguiente fase en la detección precoz de la sepsis neonatal será el desarrollo de un panel de marcadores fácilmente mesurables que ayudará a determinar qué niños están en mayor riesgo de sepsis inminente.

A pesar de que el estudio de los biomarcadores puede ayudar en la detección precoz de sepsis, prácticamente todos los biomarcadores estudiados hasta la fecha son indicadores inespecíficos de infección e inflamación. No son capaces de proporcionar información acerca de la etiología de la infección, y por lo tanto, el laboratorio de microbiología sigue siendo necesario para determinar el agente patógeno.

#### Microbiología Molecular

El aislamiento de la bacteria de la sangre requiere crecimiento del organismo en medios líquidos, subcultura del organismo en medios sólidos, y la identificación de los microorganismos según su apariencia característica, crecimiento, metabolismo de diversos sustratos, y la expresión de ciertas proteínas que se encuentran en la superficie. Todo el proceso puede tardar hasta 4 días antes de la identidad y la sensibilidad de una bacteria puede ser reportada a la atención clínica. Para reducir el tiempo necesario para identificar el patógeno, hay un cambio hacia identificación de bacterias sobre la base de análisis genotípicos. Los dos métodos más prometedores son de espectrometría de masas (WC-MS) y amplificación y secuenciación del 16S ribosomal ácido nucleico.

En WC-MS, las células bacterianas se someten a ionización que genera una única proteína con huellas digitales espectrales. La proteína de huellas digitales espectrales permite identificar las bacterias mediante el uso de una base de datos espectrales de las bacterias conocidas. WC-MS puede determinar la identidad de un organismo en <10 minutos, reduciendo el tiempo de recolección de la muestra identificación de patógenos a 3 días. Los dispositivos actuales pueden resolver la especie y género de >90% de los aislamientos bacterianos, una tasa que es superior a los tradicionales enfoques bioquímicos.

El desarrollo reciente del todo automatizado de espectrofotómetros masa celular hará que esta tecnología sea accesible a la mayoría los laboratorios clínicos en el futuro cercano.

Se están realizando investigaciones para determinar si WC-MS puede ser utilizado para identificar bacterias en las muestras tomadas directamente en frascos de hemocultivo positivo, lo que evitaría la necesidad de siembra y reducir la presencia de bacterias tiempo de identificación a  $\leq 2$  días.<sup>20, 14.</sup>

La amplificación de ácidos nucleicos y secuenciación del 16S ribosomal ácido nucleico está considerada actualmente como el estándar de oro para identificar las bacterias, aunque su uso rutinario se ha limitado por gastos y tiempo. Varios métodos se utilizan para detección 16S ribosomal de ácidos nucleicos en el laboratorio clínico. La más ventajosa es amplia gama reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que utiliza amplificación inespecífica mediante ADN ribosomal 16 cartillas sobre ADN extraído directamente de la sangre o en el líquido cefalorraquídeo sin previo cultivo. Detección de un patógeno por uso de PCR tiene <8 horas y requiere <500  $\mu$ l de muestra. El producto de la PCR puede ser secuenciado o sondeado para determinar la identidad del agente patógeno. Por lo tanto, en <24 horas, un médico puede saber si un paciente está en bacteriemia, y si es así, ¿con qué patógeno. Aplicación de PCR 16S en la detección de la sepsis neonatal se ha demostrado que disminuye uso inapropiado de antibióticos. En estudios recientes, la sensibilidad de amplia gama PCR varían ampliamente, desde 41% a 100 %.

Más fiables métodos para la extracción de ADN y el desarrollo de sistemas automatizados son necesarios antes de que esta técnica esté lista para el laboratorio clínico.

Pacientes pediátricos infectados con resistentes a los antibióticos los patógenos nosocomiales como enterococo resistente a la vancomicina-resistente de enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii. Aquí se describen varios agentes antibióticos, no se usa rutinariamente en la UCIN, que son capaces de tratar las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos. Al igual que con antiguos antibióticos, la aparición de la resistencia de los microbios a los antibióticos más nuevos es inevitable y, en muchos casos, ya se han producido. Por lo tanto, la continua utilización prudente de los antibióticos es necesaria para mantener la utilidad de estos nuevos antimicrobianos.

Los Gram-positivos son los microorganismos más frecuentemente aislados en la evaluación en el laboratorio de LOS. Por desgracia, la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos Gram-positivos es ahora común. Estudios recientes han reportado el uso de linezolid y la daptomicina en niños y recién nacidos para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos resistentes a  $\beta$ -lactámicos y vancomicina.<sup>20</sup>

Oxazolidinone Linezolid es un antimicrobiano que se licencia por la Administración de Drogas y Alimentos de ESTADOS UNIDOS para su uso en pediatría en 2002. Las drogas antimicrobianas actúan mediante interrupción de síntesis de proteína bacteriana inducida por el medicamento a RNA ribosómico. Aunque el medicamento es bacteriostático contra todas especies Estafilococos y enterococos, se ha usado con éxito para tratar resistencia neonatal a la meticilina además de Estafilococos y Enterococos resistentes a vancomicina.

La daptomicina es conocida como lipopéptidos cíclicos derivado de *Streptomyces roseosporus*, bactericida contra microorganismos Gram-positivos. El mecanismo de acción no se conoce bien, pero la daptomicina es teorizado en los poros de las membranas celulares de microorganismos Gram-positivos. Aunque la daptomicina ha tenido gran éxito en el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo y endocarditis, actualmente no es aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de ESTADOS UNIDOS para su uso en pacientes pediátricos. Un pequeño número de informes se describe el exitoso empleo de la daptomicina para el tratamiento de las infecciones resistentes que se produjeron en neonatos mientras reciben terapia vancomicina. La daptomicina es inactivada por surfactante pulmonar, lo que los hace ineficaces para tratar las infecciones pulmonares. Mientras se realizan los estudios farmacocinéticos en la población pediátrica, la daptomicina sólo debe utilizarse como medicamento de segunda línea para el tratamiento de infecciones resistentes a la vancomicina, incluyendo las bacteriemias y endocarditis.

En los recién nacidos con los de los Estados Unidos y otros países desarrollados, microorganismos Gram-negativos aislados con una frecuencia menor de microorganismos Gram-positivos. Sin embargo, en algunos países en desarrollo, microorganismos Gram-negativos son más comunes en las sepsis de aparición temprana (EOS por sus siglas en inglés) y sepsis de aparición tardía. Lamentablemente, la epidemia mundial de la resistencia a los antibióticos ha creado un problema de gran importancia en el tratamiento sepsis Gram-negativas en todas partes.

Por lo tanto, la evaluación de los agentes antimicrobianos eficaces frente a los microorganismos Gram-negativos no se haya utilizado previamente en la población pediátrica ha vuelto sumamente importante. Aquí revisamos el uso de ciprofloxacina y colistina en neonatos.<sup>20</sup>

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona que inhibe la DNA topoisomerasas. La Ciprofloxacina es bactericida contra la mayoría microorganismos Gram-negativos, incluyendo *P. aeruginosa*. El uso de fluoroquinolonas en pediatría ha sido limitada por los reportes de eventos adversos musculoesqueléticos aumento en los animales jóvenes.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que sugiere que existe un mayor riesgo de artropatía en la ciprofloxacina a pacientes pediátricos, pero este riesgo es relativamente bajo y la artropatía es reversible. A pesar de las preocupaciones sobre posibles efectos adversos, ciprofloxacina ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas en los niños. Se ha utilizado fuera de etiqueta en muchos países con buenos resultados en el tratamiento de diversas infecciones por bacilos Gram-negativos. Una revisión sistemática de cinco estudios de cohortes evaluó el uso de ciprofloxacina para el tratamiento de la sepsis neonatal causada por resistencia a los antibióticos microorganismos Gram-negativos. Dos de los cinco cohortes evaluada respuesta clínica, con una que muestra significativamente y mayor tasa de supervivencia en el grupo de tratamiento con ciprofloxacina versus tratamiento con ampicilina, gentamicina y/o cefotaxima. La otra cohorte igualdad informó las tasas de supervivencia entre los tratados con ciprofloxacina y del grupo control. Ninguna de las cinco cohortes informó los principales eventos adversos asociados con el uso de ciprofloxacina. Dos importantes limitaciones en el uso de ciprofloxacina en los recién nacidos es la escasez de datos farmacocinéticos en la población neonatal y las dosis muy elevadas de ciprofloxacina para tratar con éxito con las infecciones causadas por *Acinetobacter* y *Pseudomonas*. Resistencia a las fluoroquinolonas ha sido bien documentada y puede estar aumentando en algunas partes del mundo. En un esfuerzo por reducir al mínimo resistencia, el uso de la ciprofloxacina debe restringirse a las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos.

Colistina es un medicamento descubierto inicialmente en 1947, y funciona como un detergente, disolviendo las membranas celulares de microorganismos Gram-negativos. Sistémica polymyxins cayó en desuso a principios del decenio de 1980 en favor de los aminoglucósidos y menos tóxicos de amplio espectro  $\beta$ -lactámicos. Sin embargo, con la continua aparición de microorganismos multirresistentes, polymyxins han visto una vez más como el único antibiótico de izquierda en el tratamiento de algunas infecciones por bacilos Gram-negativos.

A la vista de las situaciones que requieren su uso, que son a menudo desesperados, la tasa de la colistina de nefrotoxicidad es tolerable; sin embargo, el seguimiento periódico de los pacientes durante la función renal colistina se recomienda la terapia. Dosificación Colistina directrices no se han establecido en la población neonatal. Por último, aunque es poco común, la resistencia a colistina ha surgido mortalmente, dejando a los pacientes infectados por microorganismos resistentes a todos los antibióticos disponibles en el mercado.

Se debe destacar que ninguno de los antibióticos descritos aquí son superiores para el tratamiento de las infecciones sensibles a los antibióticos comúnmente usados. El uso de estos antibióticos más nuevos debe limitarse a la terapia definitiva de las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos. Ninguno de estos medicamentos debe utilizarse para terapia empírica.<sup>20</sup>

### Nutrición y suplementos nutricionales

La colonización bacteriana del intestino en los niños prematuros como consecuencia de retraso alimentación enteral, exposición antibiotica y la barrera intestinal inmadura, pueden perjudicar el desarrollo de inmunidad innata y adaptativa. Basándose en esta hipótesis, se ha realizado una investigación para determinar si la alimentación enteral con leche humana puede ser protector contra septicemia en el recién nacido. Aunque las primeras alimentaciones enterales pueden tener beneficios, existe la preocupación de que la alimentación enteral también aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante. En algunos estudios retrospectivos, se observó una relación inversa entre el riesgo de infección nosocomial y el inicio de alimentación, sin aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante. La leche materna, que contiene lactosa, nucleótidos, oligosacáridos, y lactoferrina, ha demostrado ser un factor de protección contra una variedad de infecciones en el recién nacido.

Lactoferrina, una glucoproteína presente en la leche materna, antimicrobiano, anti-inflamatorios, propiedades-inmunomoduladoras.

Una disminución estadísticamente significativa en las tasas de sepsis fue observado en los lactantes asignados al azar para recibir suplementación lactoferrina (4,6 %) versus los que recibieron placebo (17,3 %,  $p < 0,001$ ). Porque la mala colonización bacteriana intestinal secundaria a la prematuridad y la exposición a antibióticos pueden aumentar el riesgo de infección, la colonización intestinal neonatal con los organismos probióticos pueden ayudar a evitar sepsis de aparición tardía. Sin embargo, los estudios que utilizan diferentes combinaciones de especies de lactobacilos, bifidobacterias especies y *Streptococcus thermophilus* no han sido concluyentes.<sup>21</sup>

Otro mecanismo potencial para la prevención de SAT y sepsis de aparición tardía es el uso de vacunas. Las investigaciones iniciales en el desarrollo de estreptococos del grupo B (EGB).<sup>22</sup>

## 2.1 Antecedentes específicos

### SPSIS TEMPRANA

La Sepsis de aparición temprana en el bebé recién nacido sigue siendo un importante problema clínico en los neonatólogos en todas partes del mundo. Diferentes vías de transmisión, los cambios de agentes causales, y resistencia a los antibióticos pueden influir en la elección de la terapia antimicrobiana. *Streptococos* del Grupo B y *E. coli* siguen siendo los principales patógenos dictar terapia antibiótica en los Estados Unidos. La ampicilina y gentamicina son los antibióticos utilizados por la mayoría de terapia empírica; las cefalosporinas son utilizadas en determinadas situaciones clínicas. En este examen, se abordan los motivos de estas opciones y poner de relieve aspectos clínicamente relevantes de los antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento de sepsis de aparición temprana en el recién nacido.

### BRECHAS EDUCATIVAS

1. Hay evidencia que indica que el hecho de ampliar cobertura antibiótica empírica más allá de ampicilina y gentamicina, Sepsis de Aparición Temprana (SAT) es ineficaz y potencialmente perjudicial para el creciente número de microorganismos resistentes a los antibióticos.
2. Debe hacerse un esfuerzo por aclarar la incoherencia entre los datos que sugieren que la profilaxis intraparto puede ser un factor que contribuye a la modificación de la epidemiología y la resistencia a los antibióticos de los organismos implicados en SAT

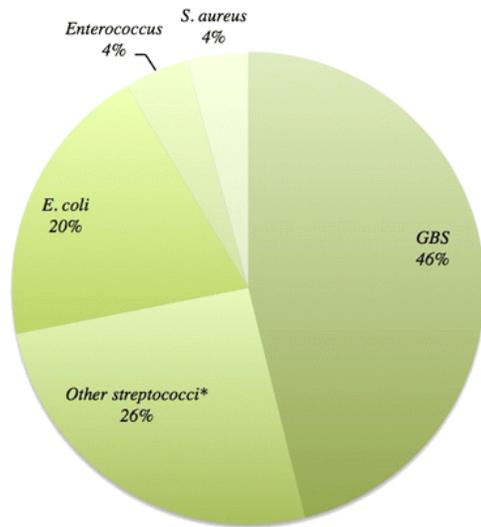
Sepsis de aparición temprana (SAT) en el recién nacido sigue siendo un difícil reto clínico de neonatólogos en todas partes del mundo. Múltiples vías de transmisión, el cambio de agentes causales, y la posible resistencia a los antibióticos contribuyen a la dificultad de este problema. Estos factores influyen en la elección de la terapia con antibióticos. En la presente revisión, nos referimos a la elección adecuada de la terapia con antibióticos, destacando aspectos clínicamente relevantes de los antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento de la SAT en el recién nacido<sup>20</sup>.

## SAT: DEFINICIONES Y AGENTES CAUSALES

No existe una definición única de SAT en el recién nacido; existen muchas definiciones, cada una de ellas con sutiles diferencias. SAT se refiere a una infección del torrente sanguíneo o las meninges demostrada; SAT normalmente es adquirida verticalmente desde la madre, de inicio temprano en las primeras 24 horas después del nacimiento, de inicio temprano de entre 1 y 7 días después del nacimiento, y de comienzo tardío de infecciones después de 7 días.

Para describir la vía de transmisión y, por lo tanto, la flora asociada a cada ruta. Aunque hay excepciones, estas distinciones sirven para ayudar al diagnóstico (cuál es la probabilidad de meningitis) y el tratamiento (lo que los antibióticos de uso).

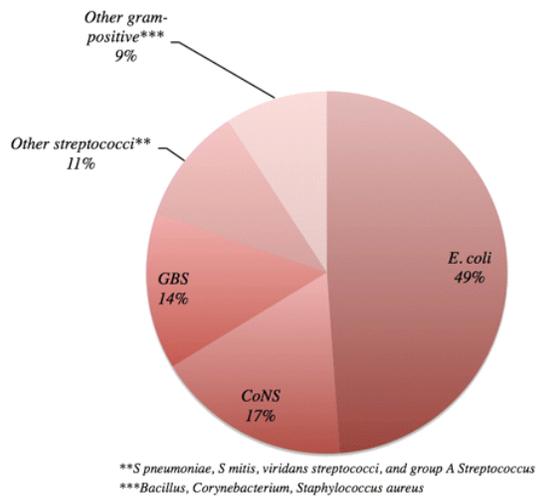
El organismo causal de la SAT ha ido cambiando durante varias décadas en los Estados Unidos. En la década de 1950, la SAT microorganismos patógenos predominantes fueron *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo A (*S. pyogenes*). Después de la introducción de los antibióticos, las bacterias gram-negativas, especialmente *Escherichia coli*, se hicieron más comunes. Desde fines del decenio de 1970, los estreptococos del grupo B (*S. agalactiae*; EGB), ha sido la causa más común de SAT en los bebés nacidos a término y prematuros. En la menor edad gestacional de los recién nacidos y el aumento de las tasas de los neonatos, existe una dicotomía en las bacterias culpables. EL SGB es la causa más común de SAT en recién nacidos a término, mientras que *E. coli* es la causa más común de SAT en los neonatos (Figuras 1 y 2)



\**S pneumoniae*, *S bovis*, *S mitis*, *Peptostreptococcus*, and *viridans streptococci*

Figura 1

### Sepsis de aparición temprana en los Estados Unidos



\*\**S pneumoniae*, *S mitis*, *viridans streptococci*, and *group A Streptococcus*  
 \*\*\**Bacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*

Figura 2

Sepsis de aparición temprana entre los recién nacidos de muy bajo peso en los Estados Unidos.

La etiología de la SAT en los recién nacidos en los países en desarrollo fuera de los Estados Unidos difiere de la de ESTADOS UNIDOS de los recién nacidos.

En un examen combinado de SAT en América Latina, el Caribe, Asia y África, las causas más comunes de SAT fueron *Klebsiella* spp, responsable de una cuarta parte de los casos en la primera semana después del nacimiento. La más común patógeno gram-positivas fue *S. aureus* (Figura 3). Los autores sugieren que algunos de los microorganismos responsables de SAT en la primera semana se puede adquirir horizontalmente “debido a la falta de higiene durante y después del parto, la mala higiene del cordón umbilical y las prácticas antihigiénicas atención del recién nacido.”<sup>22</sup>

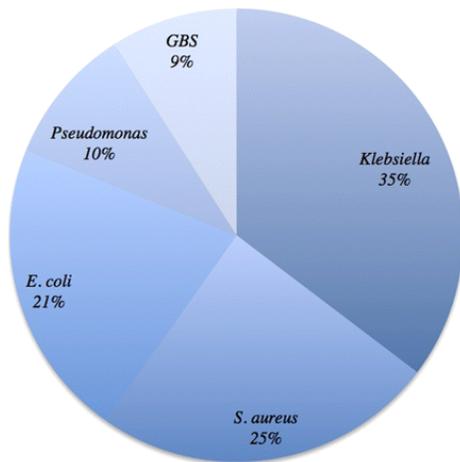


Figura 3

Sepsis de aparición temprana en las naciones en desarrollo.

La cobertura antibiótica inicial deberá ser dirigida contra probabilidades de bacterias muy patógenas (en los Estados Unidos, principalmente los estreptococos y *E. coli*). La ampicilina y gentamicina son muy utilizados como antibióticos empíricos debido a que estas bacterias altamente patógenas. y hasta que el organismo infectante es identificado y su susceptibilidad antimicrobiana se determina (ver tabla). El uso de ampicilina o amoxicilina) y gentamicina reduce gastos y causas mínima morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento. Tres estudios recientes de la NICHD, Reino Unido e Israel revelaron que la ampicilina y gentamicina sigue siendo apropiado para terapia empírica EOS sospecha.<sup>22</sup>

## Empírica versus terapia definitiva

	<b>Empírica</b>	<b>Definitiva</b>
<b>Dirigida por</b>	Epidemiología	Patógeno
<b>Frecuencia de uso</b>	Común	Poco frecuente
<b>Terminación de Terapia</b>	Cultura negativa	Erradicación de patógeno
<b>Tolerancia de Riesgo</b>	Bajo	Depende del organismo

Otros antibióticos pueden brindar una mayor cobertura; sin embargo, los antibióticos amplio espectro se asocian con mayores costes de adquisición de los medicamentos, el desarrollo de la resistencia, las tasas más elevadas de hongos, y un aumento de la toxicidad (Figuras 4 y 5). De estas complicaciones, antibiótico de amplio espectro de hongos en los recién nacidos inducida por un particular una alta mortalidad.

### LA AMPICILINA Y GENTAMICINA, ANTIBIOTICO EMPIRICO REGIMEN PREFERIDO.

Las penicilinas son bactericidas  $\beta$ -lactámicos que funcionan mediante el enlace de las proteínas de penicilina (PBPs) con el fin de perturbar síntesis de la pared celular bacteriana. La penicilina G no es eficaz en las bacterias gram-negativas; sin embargo, aminopenicilinas, tales como la ampicilina y la amoxicilina, tienen una mayor penetración a través de la membrana externa de las bacterias gram-negativas y adsorción mejorada para PBPs. La ampicilina es un antibiótico seguro con escasos efectos adversos efectos que incluyen rash, urticaria, diarrea y pruebas de función hepática elevadas. Dos importantes mecanismos contribuyen a resistencia a ampicilina.<sup>22</sup>

Las bacterias pueden inactivar enzimáticamente el anillo  $\beta$ -lactámico, o pueden alterar su PBPs. En los Estados Unidos, el 78% de E coli aislados son resistentes a la ampicilina.

La gentamicina y otros aminoglucósidos trabajo de RNA ribosómico e inhibidor vinculante a síntesis de proteínas. Aminoglucósidos también perturbar la membrana celular bacteriana. Los aminoglucósidos son altamente polares, moléculas catiónicas que son atraídos hacia el lipopolisacárido molécula negativamente cargada de bacterias gram-negativas. La naturaleza polar de los aminoglucósidos eficaz impide que pase a través de la barrera hematoencefálica. La ototoxicidad y nefrotoxicidad son bien conocidos efectos adversos de la gentamicina terapia; sin embargo, el riesgo de toxicidad puede ser mitigado con dosificación de fármacos adecuados, y evitando el uso de otros fármacos nefrotóxicos, monitorización frecuente de la función renal, así como la modificación de la terapia en insuficiencia renal.

Un alto nivel de resistencia a aminoglucósidos se produce a través de dos mecanismos: RNA ribosómico mutación o modificación y la inactivación de los aminoglucósidos molécula. Las bacterias también pueden disminuir las concentraciones intracelulares de aminoglucósidos aminoglucósidos reducción creciente influjo y eflujo aminoglucósidos o por retener el aminoglucósido moléculas resultantes de la disminución concentración efectiva. A pesar de estos mecanismos de resistencia, resistencia a gentamicina es bastante baja. En los Estados Unidos, sólo el 4% de E. coli aislados son resistentes a gentamicina. En el exterior, las tarifas son un poco más elevadas, que oscilan entre 10% y 12 %. Dada la baja, las tasas de resistencia a gentamicina en los Estados Unidos, gentamicina debe seguir siendo parte de terapia empírica en que se sospecha EOS. Fuera de los Estados Unidos en los países en desarrollo, donde Klebsiella pueden dar cuenta de un cuarto de SAT, La gentamicina de resistencia se produce en aproximadamente el 60% de Klebsiella aislados. La función de gentamicina por presunta SAT es más discutible. El uso de un antibiótico como otros aminoglucósidos debe ser dictado por los patrones de resistencia así como reflexivo antibiótico administración datos y resultados.<sup>22</sup>

#### LAS PREOCUPACIONES DE LA TERAPIA EMPIRICA.

Otros antibióticos han sido usados para terapia empírica de SAT. Es fácil caer en la tentación de ampliar la cobertura inicial y aumentar el espectro de cobertura de gramnegativos. Sin embargo, este tipo de intentos no está exento de riesgos.

Las cefalosporinas son antibióticos  $\beta$ -lactámicos que son mecánicamente similares a la penicilina pero no se desactivan por  $\beta$ -lactamasas. Aunque las cefalosporinas son primera generación de metilino-sensibles de S aureus.

Sin embargo, cefalosporinas de tercera generación debe utilizarse con cuidado. Efectos adversos comunes de cefalosporinas de tercera generación incluyen dolor en el sitio por vía intravenosa, flebitis, fiebre, vómitos, diarrea, incremento de las enzimas hepáticas y colelitiasis. Efectos adversos graves incluyen convulsiones, anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia.

La Ceftriaxona no está recomendado para uso en la primera semana después del nacimiento, como ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de la albúmina. Por otra parte, varios casos de calcio precipitado, la Administración de Drogas y Alimentos para advertir contra de la administración de ceftriaxona y productos que contienen calcio dentro de las 48 horas de cada uno.

La cefotaxima y ampicilina se suelen usar como un sustituto para ampicilina y gentamicina para el tratamiento presuntivo de SAT. Sin embargo, parece que hay un mayor riesgo de muerte con el uso de ampicilina y cefotaxima. Este estudio retrospectivo examinó justificación para el uso de este medicamento en lugar de gentamicina, sospecha sepsis gram-negativos como los motivos más comunes para utilizar este medicamento. Sin embargo, análisis de regresión logística no puede excluir el uso de la ampicilina y cefotaxima como un factor importante en la muerte de los recién nacidos en el estudio. Aunque Benjamin et al. Se han cuidado de no inferir causalidad, cefalosporina de tercera generación es probablemente un factor de riesgo de candidiasis invasora.<sup>21</sup>

Por último, las tasas de resistencia a cefalosporinas son cada vez mayores. Las cefalosporinas son susceptibles a la degradación por cephalosporinases (comúnmente visto en *Enterobacter spp*) y espectro extendido por  $\beta$ -lactamasas Blee que comúnmente se ve en *Klebsiella spp*).

Carbapenemas son una nueva clase de antibióticos que también se dirigen al PBPs. Imipenem no son inactivados por cephalosporinases o BLEE. Como tal, las carbapenemas son la elección ideal para tratamiento definitivo de las bacterias con enzimas tipo cefalosporinasa de BLEE o mediada por resistencia. Carbapenem también son ideales para infecciones polimicrobianas. Efectos adversos de carbapenem incluyen la tromboflebitis y convulsiones. El riesgo de convulsiones es más bajo con meropenem. Este menor riesgo de convulsiones es una de las razones por las que el meropenem es preferido a imipenem en los recién nacidos.

Los carbapenemas son potentes inductores de cephalosporinases y seleccione de BLEE en los plásmidos. Ello podría dar tratamiento posterior de las cefalosporinas son ineficaces. Como las cefalosporinas, carbapenemas destruir flora colonizadora, como consecuencia de un aumento en el riesgo de hongos.<sup>22</sup>

## SEPSIS TARDIA

Sepsis de aparición tardía (LOS por sus siglas en inglés) es un desafío clínico común de los neonatólogos. Aunque los avances en práctica neonatal han dado lugar a una mejor supervivencia de los niños, las infecciones continúan para dar cuenta de una parte significativa de la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos, especialmente muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) niños ( $\leq 1500$  g). Los neonatos que desarrollan LOS son significativamente más propensos a morir y han alterado los resultados del desarrollo neurológico que aquellos que no están infectados. Los cambios de la epidemiología y de la continua aparición de la resistencia a los antibióticos entre los organismos que causan LOS requieren evaluación continua de los antibióticos utilizados para tratar los sospechosos. Este artículo proporciona una visión general de los factores de riesgo asociados con agentes etiológicos identificados, evaluación de diagnóstico y tratamiento antibiótico durante LOS. En este contexto, nos centramos el resto de nuestra discusión sobre LOS de la población de pacientes hospitalizados, sobre todo prematuros, lactantes.<sup>22</sup>

## ANTECEDENTES Y DEFINICIONES

El test gold standard para la sepsis en los recién nacidos ha sido un cultivo de sangre positivo junto con los signos y síntomas clínicos de la sepsis. Un solo cultivo de sangre positivo en un niño asintomático puede ser un falso positivo y, según el organismo, pueden tener poca importancia clínica. LOS tienen diversas definiciones, con algunos grupos, incluyendo infecciones 48 horas después del nacimiento, 72 horas después del nacimiento, o en el momento en 4 a 7 días después del nacimiento con o sin síntomas clínicos. En el otro extremo, algunos médicos definen LOS hasta 30 días de vida, mientras que otros pueden incluir cualquier infecciones antes de salir del hospital. Mientras que los primeros sepsis de aparición (SAT) se supone que se debe en gran medida a la transmisión vertical, LOS ha sido atribuido a nosocomial o adquisición horizontal.

## FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS DE APARICION TARDIA

Los neonatos en general tienen un mayor riesgo de infección debido a su sistema inmunológico inmaduro, incluyendo las barreras cutáneas frágiles, y relativa tolerancia inmunológica. Entre lactantes hospitalizados, algunos factores de riesgo le confieren un mayor riesgo para LOS y constituyen un ciclo de aumento de la susceptibilidad a la infección.<sup>21</sup>

Muchos estudios han comprobado que la tasa de infección neonatal varía inversamente con edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento del bebé. El mayor riesgo de LOS vistos en los neonatos ocurre entre los países y en la última década. En 2007, la incidencia de LOS en los neonatos en los Estados Unidos fue cerca del 20 %, mientras que en los neonatos EOS fue ~2 %. Un estudio a gran escala de los recién nacidos en Israel de 1995 a 1998 mostraron tasas similares de LOS. Estratificación adicional reveló que el 56% de los niños nacidos en el GA, de 24 a 25 semanas, en comparación con un 9% de los recién nacidos con un GA >34 semanas, había por lo menos 1 episodio de LOS, y el 53% de los recién nacidos con peso al nacer <750 g ha  $\geq$ 1 episodios de LOS, en comparación con cerca de 17% de los nacidos con peso 1250 a 1500 g.

#### Comorbilidades y menor atención invasora

Los bebés usualmente son en mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la prematuridad. Muchos investigadores han encontrado un aumento en el riesgo de los bebés con conducto arterioso persistente, enterocolitis necrotizante y enfermedad pulmonar crónica. (2,5) Los bebés con estos problemas clínicos requieren a menudo más cuidado durante su hospitalización. Varios estudios han encontrado un aumento en el riesgo de LOS en los neonatos que requieren períodos prolongados de la ventilación mecánica, uso de catéteres centrales y nutrición parenteral. (2,4) En contraste, un estudio de casos y controles realizado en el Reino Unido en el año 2011 concluyó que, cuando se controla por GA, el único factor de riesgo independiente para Gram-negativos LOS fue la duración de la nutrición parenteral. Otros investigadores, después de controlar el efecto del peso al nacer y otras intervenciones, encontró un incremento en el riesgo de infección por Candida en los bebés nacidos a más temprana edad gestacional (<26 semanas) o que ha tenido una cirugía abdominal.

#### PREVENCION DE SEPSIS DE APARICION TARDIA

A pesar de que las investigaciones relacionadas con la prevención de EOS se han limitado en gran medida a la utilización de profilaxis intraparto, hay una miríada de intervenciones propuestas para la prevención de sepsis de aparición tardía. Muchas de estas intervenciones preventivas propuestas, el único medio eficaz para disminuir la tasa de sepsis de aparición tardía. son higiene de las manos y el uso seguro y la extracción temprana de catéteres intravasculares. Otras posibles intervenciones más prometedoras para la prevención de sepsis de aparición tardía. Están siendo objeto de estudio, incluyendo el concepto de paquetes, alimentación enteral temprana, los suplementos nutricionales y vacunación materna.<sup>21</sup>

Para la prevención de la sepsis neonatal, existen varias estrategias sencillas y de bajo costo que son altamente efectivas. En primer lugar una buena higiene de las manos.

Un paquete es un grupo de prácticas basadas en la evidencia de que, cuando se lleva a cabo en conjunto da una mejora en los resultados. El concepto paquete se ha aplicado con éxito para reducir las bacteriemias asociadas a línea central (CLABSI). el uso de un paquete de inserción y mantenimiento, lo que incluye una mayor higiene de las manos, el uso de una buena técnica estéril durante la colocación (estériles bata, guantes estériles, mascarilla quirúrgica y sombrero, y desinfección minuciosa de la piel), técnica aséptica al acceder a el catéter y control diario de los catéteres centrales reducir CLABSI en un 67 %.

El uso de la profilaxis antimicrobiana sigue siendo un polémico método para prevenir CLABSI. En una revisión Cochrane evaluación del uso de un tratamiento profiláctico de antibiótico sistémico se ha encontrado que casi el 10% de los bebés necesitan que se les dé tratamiento antibiótico preventivo para evitar un caso de infección. Dada la toxicidad asociada a antibióticos de amplio espectro y las posibilidades de microorganismos resistentes, la profilaxis antimicrobiana no es recomendable. De igual modo, a pesar de que existen algunos datos que apoyan el uso de vancomicina en CLABSI, el riesgo de selección de microorganismos resistentes a vancomicina es sustancial.<sup>22</sup>

#### La Genética

Se sabe poco sobre la contribución de la genética a la responsabilidad de los recién nacidos. Un estudio retrospectivo de 10 años, en comparación sepsis concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. Por análisis de regresión logística, se determinó que casi la mitad de la varianza del riesgo de LOS se debe a factores genéticos, con la mitad restante residuales atribuibles a factores ambientales. Estos autores también citan las investigaciones que demuestran asociaciones positivas entre polimorfismos en los genes que codifican citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$ , il-6, y de la susceptibilidad y severidad de la sepsis. Estudios de este sugieren un papel importante de susceptibilidad genética a la infección e impartir un fuerte impulso para continuar las investigaciones.

#### ORGANISMO CAUSAL

Antibiótico empírico a la hora de elegir los agentes en sepsis presunta, los médicos deben equilibrar los organismos prevalentes contra preocupación por la menor frecuencia identificada las bacterias Gram-negativas y los organismos micóticos, que tienen mayores tasas de mortalidad asociada. Con esto en mente, se analizan aspectos de algunos de los organismos importantes a considerar en LOS (Tabla)

## Epidemiología del organismo causal en LOS en los neonatos

	Stoll 2002 (U.S.)	Vergagno 2011 (England)	Makhoul 2002 (Israel)
Gram-positive organisms	70.2%	—	55.4%
Staphylococcus, coagulase negative	47.9%	54%	47.4%
S aureus	7.8%	18%	3.9%
Enterococcus spp.	3.3%	16%	2.9%
Group B Streptococcus	2.3%	8%	0.3%
Other	8.9%	—	1.1%
Gram-negative organisms	17.6%	—	31.2%
E coli	4.9%	13%	2.8%
Klebsiella	4.0%	—	14.7
Pseudomonas	2.7%	5%	4.2%
Enterobacter	2.5%	21%	3.8%
Serratia	2.2%	—	—
Acinetobacter	—	2%	2.3%
Other	1.4%	—	3.6%
Fungal organisms	12.2%	9% <sup>†</sup>	11.1%
C albicans	5.8%	—	2.6%
Candida parapsilosis	4.1%	—	1.9%
Other	2.3%	—	6.6%
Mixed organisms	—	—	1.8%

### Cepas Gram-Positiva seleccionadas de bacterias

La mayoría (~45 % - 75%) de los patógenos responsables de son las bacterias Gram-positivas. El microorganismo aislado más comunes en los estafilococos coagulasa negativos (contras), también es el menos virulenta. Grupos de Inglaterra, Israel y los Estados Unidos han notificado tasas similares (47 % - 54%) de las infecciones secundarias a los contras en la última década. (2,3,5) Sin embargo, dada la baja virulencia de los contras, y su ubicuidad en el medio ambiente, a menudo, resulta difícil distinguir la verdadera infección de espécimen contaminación. El diagnóstico de bacteriemia verdadera contras se basa en 2 cultivos obtenidos de diferentes sitios cada vez más dentro de las 24 horas del mismo organismo con la misma sensibilidad, aunque esto rara vez se hace en la práctica. En respuesta a este problema, los miembros de la Red Internacional Vermont Oxford utilizan su base de datos para crear criterios de sepsis contras.

Sin embargo, aun utilizando criterios tales como estos, los estudios publicados pueden sobrestimar la verdadera tasa de infección. En un estudio de 629 niños, de los que se clasifican como Contrás no eran más propensos a morir que los pacientes que no están infectados. En otro estudio de 16.629 recién nacidos, lactantes con sepsis clínica en combinación con cultivos positivos de infección por inconvenientes menores tasas de mortalidad de lactantes con sepsis clínica pero negativo hemocultivos. Esta falta de cons-relacionado con la mortalidad podría ser interpretado en el sentido de que, o bien la gran mayoría contrás "infecciones" no son verdaderas infecciones o que la verdadera contrás las infecciones no están asociados con la mortalidad.<sup>21</sup>

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) ha surgido recientemente como otro organismo cada vez más frecuente en LOS. Un estudio que utiliza los datos de la vigilancia de infecciones nosocomiales de 1995 a 2004 demostró que, de todas las infecciones por S aureus, 23% fueron MRSA. Este estudio también mostró que la incidencia de MRSA LOS aumentó de 0,7 por cada 10.000 pacientes días en 1995 a 3,1 en 2004, un 308% de aumento.

#### Bacteria Gram-Negativa

Debido a los microorganismos Gram-negativos se asocia con una mayor mortalidad. Aumentando la resistencia a los antibióticos es un problema creciente en bacterias gram negativas que causan LOS. En los Estados Unidos, Escherichia coli se ha informado de que la más común Gram-negativo que causan LOS (Tabla 1). Sin embargo, en un estudio longitudinal de las infecciones mostró que la proporción de los casos por E. coli se ha reducido de manera continua desde 1958. Otros microorganismos Gram-negativos comúnmente reportado en los estudios fuera de los Estados Unidos incluyen Klebsiella, Enterobacter y Serratia. Aunque menos comunes, LOS causados por la bacteria Pseudomonas aeruginosa tiene el mayor riesgo de mortalidad entre los bebés prematuros, con tasas de 45% a 74 %.

#### Levaduras

Levaduras representan el 7% a 20% de las infecciones. Aunque menos común que las infecciones bacterianas, infecciones del torrente sanguíneo debido a las levaduras tienen riesgo significativo de mortalidad, y, por consiguiente, debe considerarse en los lactantes enfermos como posible etiología de LOS. Especies del género Candida, la mayoría de las veces la Candida albicans y C parapsilosis, son las que más se han encontrado microorganismos hongos afectan a los bebés prematuros diagnosticados con LOS.

## Cultivos de sangre

El hemocultivo positivo para confirmar el diagnóstico de sepsis.

A pesar de que no existen directrices de consenso para el número de cultivos de sangre que debe obtenerse antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico. Un estudio de la utilidad de uno en lugar de dos cultivos de sangre (en dos sitios periféricos, en 15-30 minutos de cada uno de ellos e inoculados en frascos de aerobios) obtuvo 269 pares de los cultivos de sangre en la evaluación de la sepsis en los recién nacidos. Estos investigadores encontraron que el 9% de los niños diagnosticados con sepsis probada por cultivo, cada episodio tenía dos hemocultivos positivos con el mismo organismo y sensibilidades. Los autores concluyeron que un único hemocultivo extraído con  $\geq 1$  mL de sangre dio lugar a una pérdida de precisión en el diagnóstico de sepsis en los recién nacidos. Sin embargo, el uso de más de un cultivo de sangre se puede usar para diferenciar entre infección por cierto los contras de la contaminación.

## Uso de la proteína C-reactiva

El uso de la proteína C-reactiva (CRP) para diferenciar infección verdadera de la contaminación, especialmente en cultivos de sangre positivos CONTRAS, todavía se está debatiendo. Aproximadamente el 30% de los médicos informaron UCIN dibujo de un CRP en evaluación inicial, >12 horas después de la primera evaluación, o en serie en un estudio de las prácticas de tratamiento de 2002. Se discute la utilidad y uso de las pruebas PCR en la evaluación de la sepsis en el documento final de esta serie.

## Punciones lumbares

La punción lumbar (PL) puede ser más rutinaria como parte del recién nacido febril chequeo completo previamente sanos en bebés nacidos a término, no hay directrices normalizadas para cuando para realizar LP en los neonatos hospitalizados con sospecha LOS. En un estudio retrospectivo de los recién nacidos tratados con antibióticos después de 72 horas de edad, la seguridad del uso de un algoritmo clínico para determinar si un LP debe hacerse es evaluada. Los autores sugieren que, en los bebés con presunta LOS, signos neurológicos, un cultivo de sangre positivo, la falta de localización signos de infección con la presencia de factores de riesgo (por ejemplo, la ventilación mecánica, la presencia de un catéter central, RN) son las razones para realizar una obra. Utilizando estos criterios en los lactantes con sospecha, en este estudio se encontró que el 71% de las evaluaciones incluían un LP, y de aparición tardía se diagnosticó meningitis en < 2% de todas las evaluaciones.

No se encontraron diferencias significativas en el corto o largo plazo se encontraron morbilidad entre los niños que participaron y que no reciben LP, incluyendo los niños diagnosticados con meningitis. No obstante, no se indica si el estudio fue para detectar las diferencias en los resultados, especialmente dada la baja incidencia de meningitis en esta cohorte. Cabe señalar también que en el escenario de un cultivo de sangre positivo, la importancia de realizar un LP puede ser dependiente de este organismo, dado que aísla como estreptococos del grupo B o Candida presagia malos resultados, si se propaga a la MCA.

## TRATAMIENTO

Debido a que un examen a fondo de los mecanismos y la cobertura de antibióticos comúnmente usados se presenta en el artículo que acompaña a esta cuestión, ya que se refiere SAT nos centraremos en un debate sobre cómo tratamiento empírico antibiótico difiere en LOS.

### Tratamiento empírico antibiótico

El objetivo de uso de antibióticos antes de la identificación del agente infeccioso, o tratamiento empírico antibiótico, es erradicar los organismos nocivos a la brevedad en el curso clínico posible. Sin embargo, las posibilidades de salvar vidas de uso de antibióticos en niños con alto riesgo de infección deben ser equilibradas con las posibles consecuencias negativas del uso extendido de bajo riesgo los bebés. Terapia con antibióticos puede alterar el microbioma neonatal, lo que podría hacer que el bebé sea más susceptible a infecciones oportunistas, y conducir a un aumento en la incidencia de organismos resistentes a los antibióticos. En un estudio retrospectivo de cohortes, la administración prolongada de tratamiento empírico antibiótico inicial ( $\geq 5$  días; cultivos negativos) en la primera semana de vida en los neonatos se asoció con un aumento en LOS. Por lo tanto, la elección de la terapia con antibióticos para sepsis presunta debe ser diseñada para los microorganismos más probables con mayor riesgo de mortalidad, teniendo en cuenta los patrones de resistencia. No existen directrices de consenso en cuanto a los regímenes de antibióticos específicos.

La vancomicina es comúnmente usado en LOS, probablemente porque la mayoría de LOS las infecciones son causadas por los inconvenientes y la preocupación por el aumento de las tasas de  $\beta$ -lactamasas resistencia a los antibióticos en los aislamientos incluyendo SAMR. Un gran estudio multicéntrico que el 44% de los neonatos fueron tratados con vancomicina a día 3, y quizás más importante, el 30% de los recién nacidos sin infección probada recibido este medicamento.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y otros han recomendado contra la vancomicina empírica terapia para evitar la aparición y la propagación de cepas resistentes a la vancomicina.

Dada la relativamente baja reportada virulencia de microorganismos Gram-positivos en los y a la falta de datos que sugieren disminución de las tasas de sepsis fulminante con el uso de vancomicina, este parece representar un método razonable. Una reciente iniciativa de mejora de la calidad mediante una directriz para reducir uso de vancomicina 2 Ucin con bajas tasas de infección por SARM ha demostrado reducción significativa de vancomicina exposición sin un aumento de morbilidad o mortalidad atribuible. Sin embargo, el uso generalizado de la vancomicina puede explicarse por la preocupación por los resultados del desarrollo neurológico con deficiencias visuales en los niños con desventajas LOS. Como resultado de ello, la decisión acerca de si se debe incluir la vancomicina como parte de terapia empírica en espera los resultados recae sobre cultura del médico.

La tentación de utilizar las cefalosporinas de tercera generación parece injustificada sobre la base de la literatura reciente. Los datos publicados en el año 2011 de la Agencia de Protección de la Salud Británica del programa de vigilancia demostró que el 95% de los organismos en LOS fueron sensibles a gentamicina con flucoxacilina o amoxicilina y que sólo el 79% fueron sensibles a la cefotaxima en monoterapia. Aunque este medicamento ha sido considerado con frecuencia para terapia empírica con su amplio espectro de cobertura, que en realidad ofrece menos cobertura para los organismos patógenos y ofrece un mayor potencial para promover resistencia a los antibióticos y aumentar el riesgo de infecciones por hongos. Una importante salvedad a esta regla sería sospecha meningitis, en la que este medicamento tiene una penetración líquido cefalorraquídeo.

#### Terapia anti fúngica

La justificación para el tratamiento de las infecciones por Candida en los recién nacidos se basa en gran medida en los datos de los adultos, debido a que hay una falta de estudios bien diseñados sobre terapia antifúngica en neonatos. Los más utilizados son la anfotericina B, que se une al ergosterol, lo que lleva a una alteración permeabilidad celular induciendo formación de los poros y la muerte celular, y el fluconazol, que une y inhibe producción de ergosterol. La seguridad y la eficacia de los nuevos antimicrobianos como echinocandins están siendo objeto de estudio en los recién nacidos. Es una equinocandina Caspofungina en el que el principal mecanismo de acción es la inhibición no competitivas de  $\beta$ - (1,3) -D-glucano sintetasa, una enzima esencial responsable de síntesis de la pared celular fúngica.

## Duración del tratamiento empírico antibiótico

Si bien no existen directrices sobre la duración de terapia empírica, una encuesta realizada en 2002 por las prácticas de tratamiento reveló que la mayoría de los médicos se detuvieron los antibióticos después de 2 a 3 días de cultivos negativos. Esta práctica parece razonable sobre la base de los estudios publicados examinar el momento de cultivos positivos en LOS. Un estudio encontró que de cultivos positivos de LOS evaluaciones, el 98% tenía un tiempo de detección  $\leq 48$  horas. De los que fueron positivos a más tardar 48 horas en este estudio, 7 de los 8 crecieron los contras, y 4 fueron los contaminantes. Un estudio más reciente en Bélgica descubrió que el tiempo promedio de cultivos positivos en los 21 horas y que el tiempo promedio de cultivos positivos para Gram-positivas y Gram-negativas organismos fue de 11 horas y cerca de 24 horas, respectivamente. Sin embargo, en una enfermedad grave en un niño, cursos prolongados de los antibióticos se usan con frecuencia. Es importante en estos casos de presunta "cultura de sepsis" para evitar atribución errónea y a revalorizar el bebé para posibles etiologías no infecciosas para su empeoramiento clínico.

## Administración antimicrobiana

Sobre la base de esta evidencia, es esencial insistir en el uso racional de los antibióticos. Todo parece indicar que la oxacilina/la nafcilina y gentamicina es un régimen razonable de tratamiento empírico antibiótico en LOS, a pesar de que el agente específico elegido debe tener en cuenta los patrones de resistencia. El uso de vancomicina debe ser iniciado si, a juicio del médico, el niño se encuentra en estado crítico y a la supuesta organismo infeccioso puede ser una cepa resistente a la meticilina de un microorganismo Gram-positivas. Tercera generación de cefalosporinas uso debe ser desalentado fuera de sospecha meningitis. Terapia con antibióticos se debe reducirse en la medida de lo posible una vez que el organismo se identifica. Además de una cuidadosa selección de qué agente a utilizar, duración de tratamiento empírico antibiótico debe limitarse a 2 a 3 días en la medida en que las culturas son negativos. También es importante para evitar el tratamiento colonización endotraqueal (positivo las culturas sin evidencia de neumonía) y uso profiláctico de los antibióticos para dispositivos invasivos.<sup>21</sup>

## PREVENCIONES

A pesar de ser bien estudiados y el único medio para prevenir la transmisión de organismos infecciosos de los pacientes hospitalizados, higiene de las manos es mal adherido recientemente, con las tasas de 70% en las UCIN. Otros posibles intervenciones prometedoras están siendo estudiados, y aquí presentamos publicaciones recientes sobre el uso de los agentes antimicrobianos en la prevención de los y un ensayo multicéntrico con terapia intravenosa polivalente inmunoglobulina G (IgG).

### Profilaxis antimicrobiana

como se ha indicado anteriormente, las infecciones grampositivas constituyen una gran parte de las infecciones. Sobre la base de los estudios pediátricos los pacientes de oncología, una reciente evaluación de los neonatos 85 han demostrado la eficacia de la vancomicina catéter se bloquea en la reducción de la incidencia de infección del 42% al 17 %. En este y otros estudios, parece que existe una cierta reducción en la incidencia de los Contrás LOS sin aumento de microorganismos resistentes, pero no hay evidencia de una disminución de la morbilidad o mortalidad con profilaxis con vancomicina. Profilaxis antimicótica también se ha estudiado para la prevención de las infecciones por Candida. Aunque tópico nistatina fluconazol profilácticos y parecen ofrecer reducción significativa de Candida LOS, esta estrategia debe ser equilibrado contra la baja las tasas de candidiasis invasiva en los neonatos.

### Inmunoglobulina intravenosa

Los beneficios de infusión intravenosa de IgG en la prevención y tratamiento de la sepsis neonatal en bebés prematuros como resultado de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado de más de 3400 bebés. Los investigadores los niños asignados al azar para recibir antibióticos o sospecha de infección probada ni haber recibido dos infusiones de polivalente de IgG o infusiones de placebo 48 horas. Este estudio ha demostrado que no existen diferencias entre los grupos en la muerte o gran invalidez a la edad de 2 años, sin diferencias significativas en las tasas de SAT o LOS

Candida sp son la tercera causa más común de sepsis de aparición tardía (que ocurre a >72 horas de edad) en muy bajo peso al nacer (RNMBPN) bebés (peso al nacer  $\leq 1,500$  g). Candidiasis invasiva puede causar la muerte o deficiencia del neurodesarrollo en casi el 75% de infectados de muy bajo peso al nacer (MBPN) bebés (peso al nacer  $\leq 1,000$  g). Las estrategias preventivas se requieren con urgencia para mejorar en estos pobres resultados. El agente antifúngico fluconazol es un candidato ideal agente profiláctico. Sus propiedades farmacocinéticas y de la distribución de dosis bajas y intervalo extendido al mismo tiempo que mantiene una alta concentración en los tejidos.

En la última década, cuatro ensayos controlados aleatorios y siete estudios de cohorte retrospectivos han evaluado el fluconazol profilaxis para la prevención de infección por hongos en los neonatos o MBPN. Estos estudios han demostrado que fluconazol tratamiento reduce significativamente las tasas de infección por Candida con la consiguiente reducción de la mortalidad relacionada con Candida. Hasta la fecha, el fluconazol profilaxis no se ha relacionado con eventos adversos o con la aparición de Candida resistente a fluconazol sp. Aunque otros estudios pueden proporcionar la información que permita la selección de profilaxis a los bebés en mayor riesgo, el fluconazol profilaxis debe ser fuertemente considerada en un momento de forma limitada, especialmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales que han superiores a las tasas de referencia de infección por Candida, en niños que pesan menos de 1.000 g al nacer, y para aquellos que tienen factores de riesgo significativos.

- BW: peso al nacer
- CVC: catéter vascular central
- ELBW: extremadamente bajo peso al nacer
- FP: fluconazol profilaxis
- GA: edad gestacional
- ICI: Candida infección invasiva
- IV: intravenosa
- NDI: deficiencia del neurodesarrollo
- UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales
- PN: nutrición parenteral
- ECA: ensayo aleatorio y controlado
- RNMBPN: muy bajo peso al nacer

La carga de enfermedad atribuible a infecciones fúngicas invasoras entre los niños prematuros en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente durante los últimos 50 años. Candida sp son los más comunes los hongos causantes de la enfermedad en estos servidores vulnerables, sólo superado por estafilococo coagulasa-negativo y S aureus como agentes etiológicos de sepsis de aparición tardía de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) niños ( $\leq 1,500$  g). Incluso con tratamiento adecuado, enfermedad diseminada, la prolongación de la hospitalización, y el desarrollo de secuelas a largo plazo (en particular, deficiencia del neurodesarrollo [IND]) y las muertes producidas por Candida infección invasiva (ICI) son comunes. Las tasas de mortalidad del ICI se estiman en 10% a 15% de casos de infección, con la caja las tasas de mortalidad tan alta como 44% en algunos informes. Ya que, gracias a los avances en los cuidados intensivos neonatales continúan evolucionando, más niños prematuros es probable que sobrevivir y estar en riesgo de ICI.

## JUSTIFICACIÓN DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

### Incidencia y el costo de ICI en la UCIN

Se informa de que la incidencia de ICI varía considerablemente entre UCIN, muy probablemente debido a las diferencias en los datos de filiación del paciente, reanimación y alimentar las rutinas, las prácticas de control de las infecciones, el uso de antimicrobianos, y a la capacidad de una determinada unidad para proporcionar procedimientos quirúrgicos. El Sistema de Vigilancia Nosocomial Nacional, que controla las infecciones en 132 UCIN, informó que la candidemia tasa global de 1995 a 2004 fue de 5,07 % extremadamente bajo peso al nacer (MBPN) bebés (<1.000 g). Las tarifas varían entre UCIN (rango, 3% a un 23% de los percentiles 10 y 90, pero el 50% y el 25% de las UCIN había candidemia tasas de al menos 7,5 % y 13,5 %, respectivamente. La Candida infección en el torrente sanguíneo del bebé aumenta la estancia hospitalaria por un promedio de 9 días, y hasta \$28.500 por gastos de hospital. Esta cifra subestima la verdadera carga financiera de candidemia porque no tiene en cuenta los elevados gastos efectuados con el tratamiento de las complicaciones del ICI, incluyendo el IND.<sup>21</sup>

La carga de enfermedad atribuible a ICI es considerable. Una serie de casos de niños que habían ICI en Houston, Texas, mostró que el 15.3 % de los recién nacidos también endocarditis, 8,4 % tuvo meningitis (50% de los cuales los hemocultivos negativos), y el 8% y el 6% enfermedad diseminada demostrado por anomalías reveladas por ecografía abdominal y un examen ocular, respectivamente. Recogido de forma prospectiva los datos del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano patrocinado por Red de Investigación Neonatal a partir del 1 de septiembre de 1998 y hasta el 31 de diciembre de 2001 mostró que más del 50% de los bebés que habían ICI había varios cultivos positivos a pesar de una apropiada terapia. De estos, aproximadamente el 10% fueron la cultura positiva de 14 o más días, aunque estos datos están sesgados por los casos en los que los catéteres vasculares centrales (CVCs) no se han eliminado rápidamente. El mismo estudio encontró que el 73% los recién nacidos de MBPN que contrató ICI muerto o había NDI (pérdida de la audición, trastornos visuales, parálisis cerebral o desarrollo físico o mental índice < 70) de 18 a 22 meses de edad. Candida y en las tasas de mortalidad relacionadas con los niños prematuros son muy altos, y inversamente relacionados con el peso al nacer (PN). Las tasas de mortalidad del 32 %, 38 %, y 47% en los recién nacidos con un peso inferior a 1.500 g, 1.000 g y 750 g, respectivamente. Mortalidad varía también en función de la infección Candida sp y es más alto en *C. albicans* (43%), las especies infectando más común.

Más factores de riesgo importantes para el desarrollo de ICI son inferiores BW y edad gestacional (EG). Además, muchas terapias utilizadas en UCIN cuidados rutinarios, como intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, la CVC colocación y nutrición parenteral (NP), y medicamentos (por ejemplo, corticosteroides, histamina-2 bloqueadores y antimicrobianos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas de tercera generación y carbapenems), aumentan el riesgo de desarrollo de ICI. Análisis multivariado sugieren que Candida colonización anterior, antes de inicio tardío sepsis bacteriana y enfermedad gastrointestinal también son fuertes predictores de ICI.

#### POSIBLES ESTRATEGIAS ANTIMICÓTICAS

Durante la última década, las estrategias de prevención se han centrado en ICI adhesión óptima a las políticas de control de las infecciones, evitar una innecesaria de amplio espectro uso de antimicrobianos, símbolo y eliminación de dispositivos infectados. Sin embargo, los niños en riesgo con frecuencia son colonizados por Candida en las primeras semanas postnatales. Porque antes colonización es un requisito previo para el desarrollo de ICI, la prevención de la colonización se ha propuesto como una posible estrategia de prevención. Una encuesta reciente de la Academia Americana de Pediatría los miembros de la Sección Medicina Perinatal informó que el 34% de los que respondieron Ucin utilizan alguna forma de profilaxis antimicótica de los niños en riesgo. Los criterios de utilización varía entre las unidades; la más común era un BW con o sin un GA (78%), seguida por la presencia de CVC (64%), historia de la Candida colonización (62%), antes uso de antibióticos (46%), o la presencia de enfermedad o cirugía abdominal (33%). Los agentes escogidos para la profilaxis también variaba.

El fluconazol es el agente más común (66%), seguida de nistatina o otros agentes tópicos y anfotericina B. Cuarenta por ciento de Ucin utilizan una combinación de agentes. Profilaxis las preocupaciones sobre hongos citados por los encuestados fueron la falta de estudios sobre la eficacia, la posibilidad de inducir resistencia de Candida sp a los antifúngicos, y la necesidad de aclarar que los niños estaban en mayor riesgo de ICI para profilaxis objetivo mejor.

El fluconazol tiene muchas propiedades que lo convierten en una atractiva agente para la profilaxis en neonatos prematuros. Tiene una larga vida media, está bien y se concentran en los tejidos y fluidos del cuerpo, tiene baja lipofilidad y unión a proteínas, y hasta el 80% se excreta inalterada en la orina. El fluconazol en comparación con las concentraciones plasmáticas, piel y las mucosas son las concentraciones 1.2 a 1.4 y 10 a 40 veces superiores, respectivamente. La piel y las mucosas superiores persisten concentraciones de 3 a 7 días después de la administración de una dosis.

Este medicamento también se concentra en la orina y 70% a 90% de penetración en el líquido cerebroespinal en comparación con las concentraciones plasmáticas. Además, in vitro e in vivo en modelos animales demuestran que el fluconazol reduce la adherencia de *Candida* a superficies epiteliales endotelial y formación de biopelículas, disminuye en CVCs, a la vez que aumenta la matanza de *Candida* sp y erradicación directa a través de una mejor respuesta de defensa. El fluconazol farmacocinética han sido estudiados en los lactantes durante los primeros 2 semanas postnatales, aunque los estudios se limitan a neonatos BWs son más de 750 g. Hasta la fecha, la única informó efectos adversos con fluconazol en neonatos y niños ELBW, incluidos los bebés cuyos BWS es inferior a 750 g, son las elevaciones reversibles de las enzimas hepáticas o la bilirrubina sin secuelas a largo plazo. Más allá de eso, porque el medicamento no es el tratamiento de elección para ICI en neonatos, la profilaxis no debe interferir con las opciones de tratamiento.<sup>23</sup>

### 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sepsis: es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal mundial, con un estimado de 245.000 a 3 millones de casos de sepsis neonatal que ocurren anualmente en el mundo en desarrollo. En el mundo desarrollado, la mayoría de los neonatos que ingresaron a UCIN serán tratados por sospecha de infección bacteriana. Existe mayor tasa de mortalidad por infecciones severas en muy bajo peso de nacimiento (los nacidos <1.500 g) muchos casos de sepsis, en la UCIN tienen un síndrome clínico no asociados con hemocultivos positivos.<sup>1,6</sup>

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal, Las defensas inmunes inmaduras, ambientales y factores maternos contribuyen a que un tercio de los recién nacidos muy prematuros, experimentan sepsis durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales .<sup>1</sup> con tasas de infección tan alto como 21-36% durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales .<sup>1</sup>

#### 4.- Justificación

Mientras las muertes neonatales representan el 44% de la mortalidad mundial de niños menores de 5 años.

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal, Las defensas inmunes inmaduras, ambientales y factores maternos contribuyen a que un tercio de los recién nacidos muy prematuros, experimentan sepsis durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales .<sup>1</sup> con tasas de infección tan alto como 21-36% durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales .<sup>1</sup>

La sepsis que ocurren en las primeras 72 h de vida se conocen como la sepsis de aparición temprana (EOS), y generalmente es causada por la transmisión vertical del tracto genitourinario materno microorganismos como Escherichia coli y estreptococos del grupo B (GBS). Corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas y la colonización por SGB, son típicos de los factores de riesgo para EOS.<sup>1,3</sup>

Conocer las bacterias que existen en las defunciones de nuestra ucín, contribuye a conocer los principales bacterias aisladas, comprobando la flora bacteriana, así como los antibióticos más utilizados así como la sensibilidad y resistencias bacterianas. Para así poder estar a la iniciativa en la prevención y mejor tratamiento de nuestros pacientes.

## **5.- OBJETIVOS:**

1.- IDENTIFICAR LAS BACTERIAS AISLADAS POR HEMOCULTIVO

2.- SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA DEL GERMEN MÁS FRECUENTEMENTE  
AISLADO

3.- ANTIBIOTICOS MÁS UTILIZADOS

4.- PORCENTAJE DE POSITIVIDAD

## **6.- Metodología:**

Este es un estudio, observacional, descriptivo utilizando como población expedientes clínicos.

Se analizó en los pacientes fallecidos 2012-2013, en la ucín del hnp. las bacterias aisladas por hemocultivo central y periférico. Utilizando el archivo electrónico del hospital con cotejo de resultados en el registro escrito en libretas de hemocultivos a resguardo del departamento de laboratorio de bacteriología. Obteniendo una muestra de 40 pacientes y descargando datos en programa Excel.

Utilizando como criterios de inclusión a todos los pacientes que fallecieron entre 2012 y 2013 con hemocultivo positivo.

## **7.- Bioética:**

Este trabajo se realizó bajo las buenas prácticas clínicas y los criterios que se establecen en la Norma Oficial Mexicana para la ejecución de proyectos de investigación en la NOM 012-SSA3-2012 y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, así mismo se tomaron en cuenta, los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki, informa de Belmont y el manual de investigación y de ética del Hospital para el niño poblano.

RESULTADOS:

Tabla 1

Pacientes 40	
Masculinos	25
Femeninos	15

Grafica 1

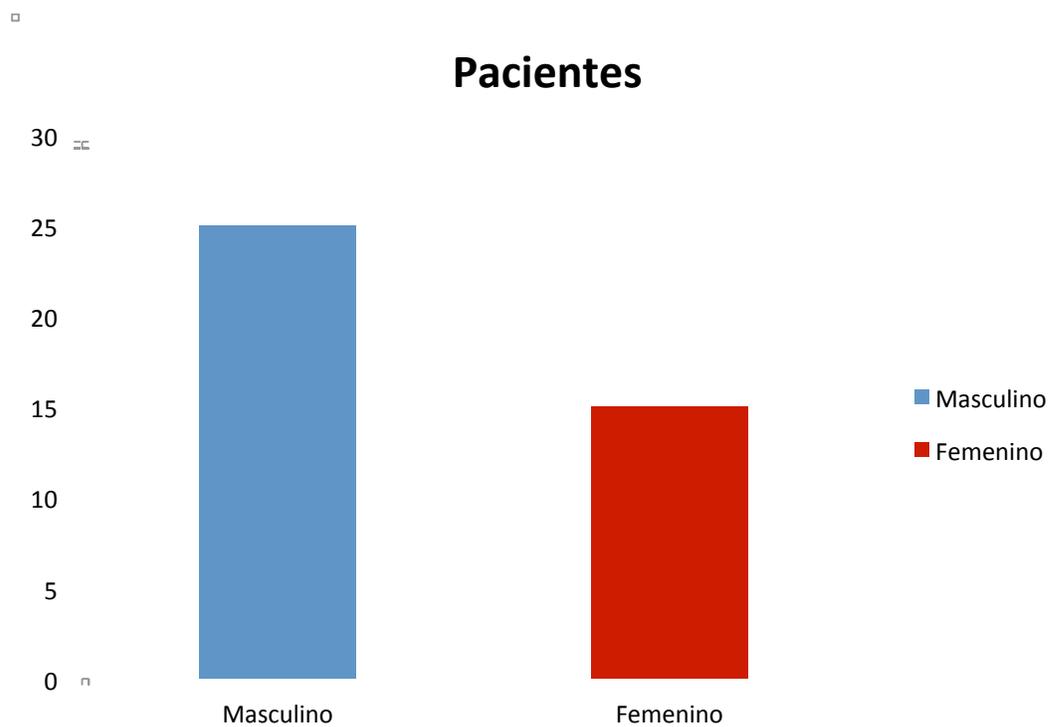


Tabla 2

Pacientes	
Pre-termino	19
A termino	20
Post-termino	1

Grafica 2

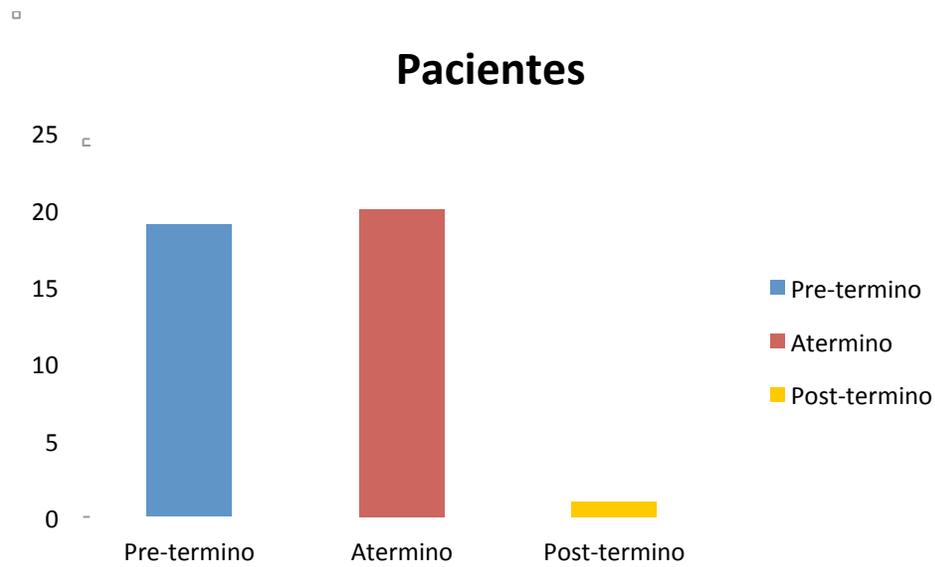


Tabla 3

H.C	8
H.P	4

Grafica 3

□

### Tipo de Hemocultivos

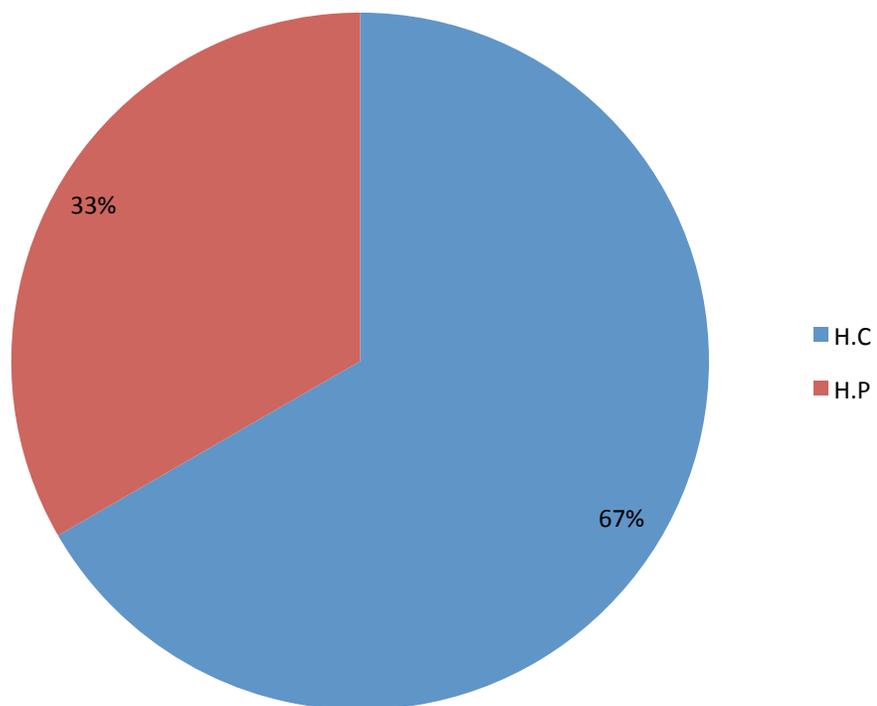


Tabla 4

Cultivos Positivos	12
Cultivos Negativos	28

Grafica 4

□

### Resultado de cultivos

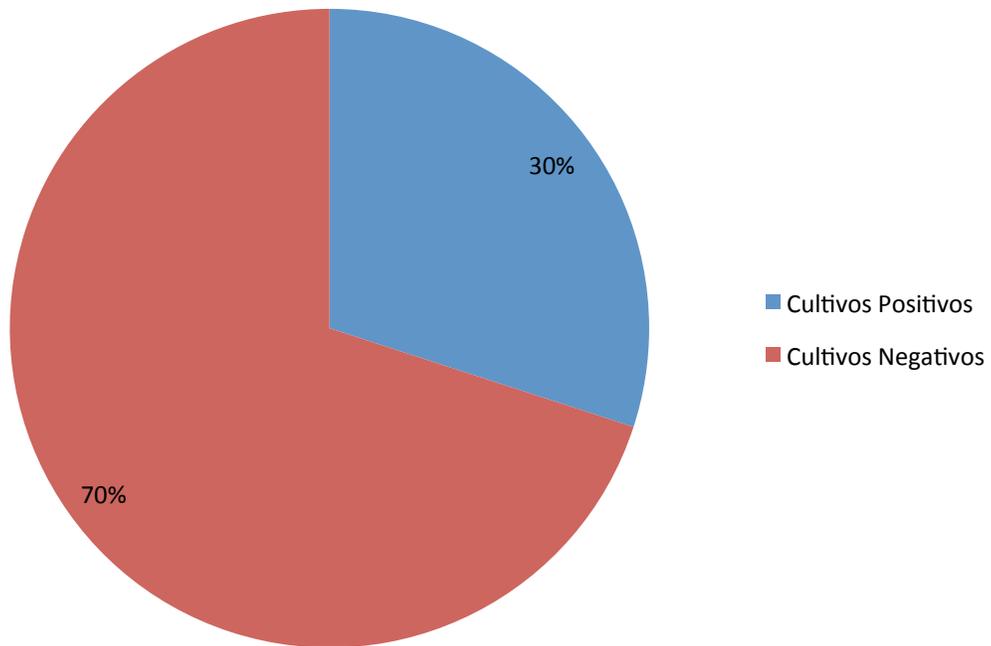


Tabla 5

Staphylococcus epidermidis	5
Staphylococcus hominis	2
Acremonium spp	1
Escherichia coli	1
Klebsiella pneumoniae	1
Pseudomonas aeruginosa	1
Staphylococcus aureus	1

Grafica 5

□

### Germen aislado de cultivo positivo

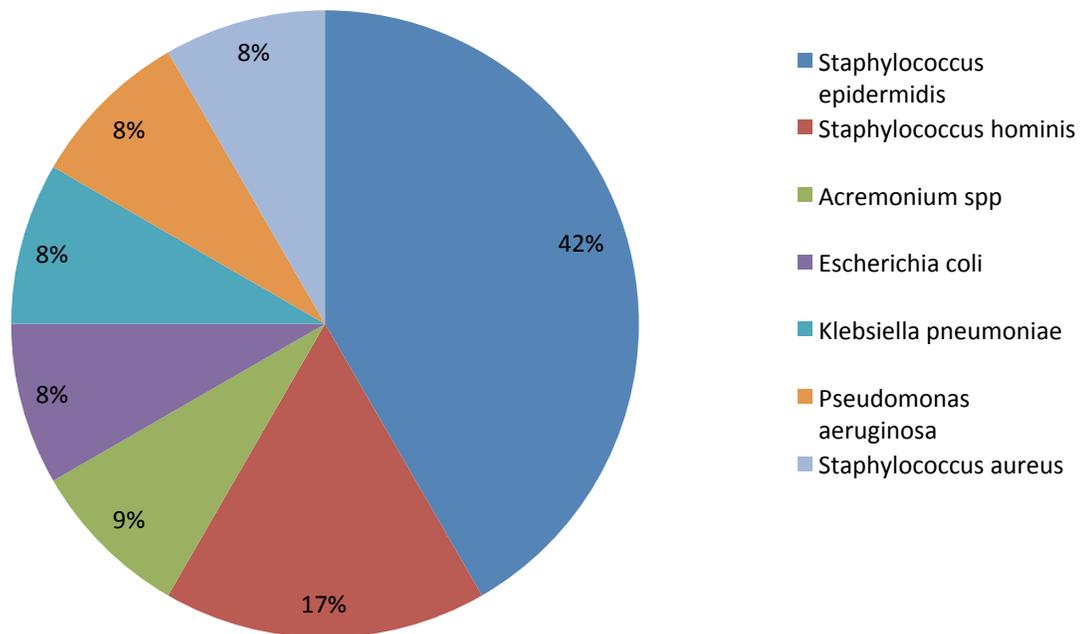


Tabla 6

Pre-termino	
Klebsiella pneumoniae	1
Staphylococcus aureus	1
Staphylococcus epidermidis	1
Acremonium spp	1
Pseudomonas aeruginosa	1

Grafica 6

□

### Pre-termino

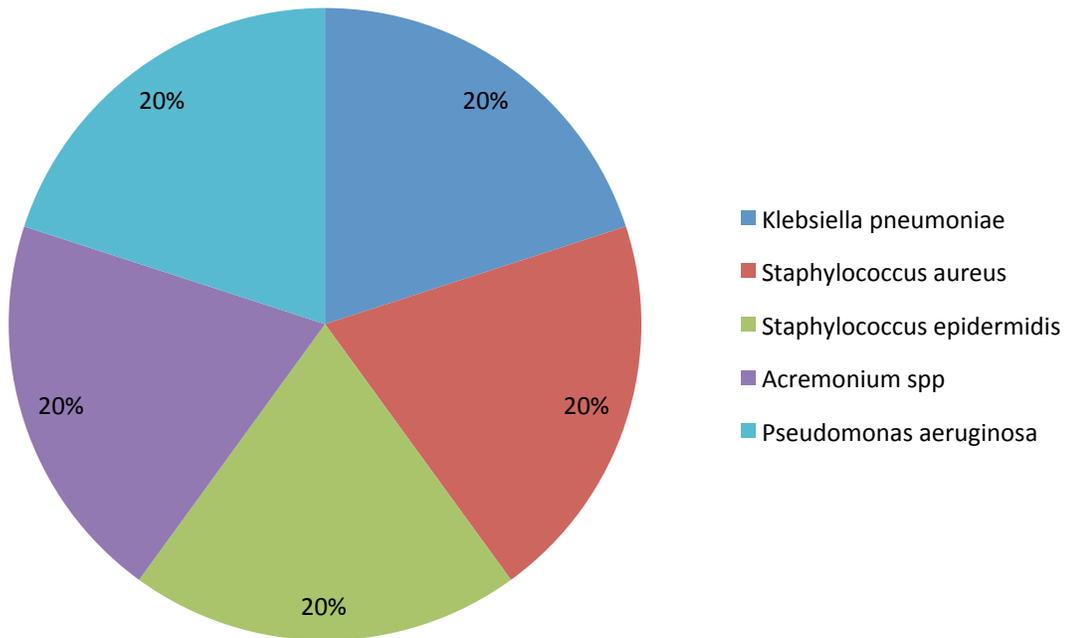


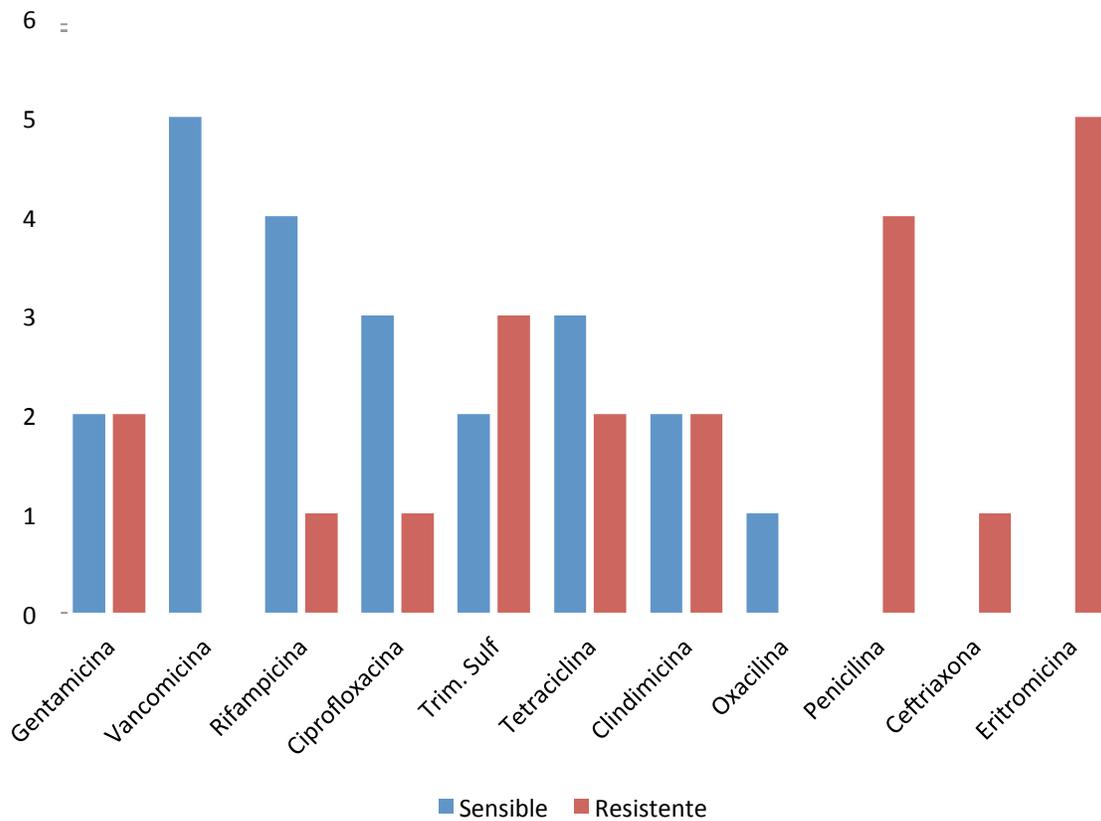
Tabla 7

Staphylococcus epidermidis		
	Sensible	Resistente
Gentamicina	2	2
Vancomicina	5	0
Rifampicina	4	1
Ciprofloxacina	3	1
Trim. Sulf	2	3
Tetraciclina	3	2
Clindimicina	2	2
Oxacilina	1	0
Penicilina	0	4
Ceftriaxona	0	1
Eritromicina	0	5

Grafica 7

□

## Staphylococcus epidermis



Staphylococcus hominis		
	Sensible	Resistente
Penicilina	1	0
Gentamicina	2	1
Vancomicina	2	0
Rifampicina	2	0
Ciprofloxacina	2	0
Eritromicina	1	1
Trim.Sulf.	2	0
Clindimicina	0	1
Tetraciclina	2	0

Tabla 8

Grafica 8

□

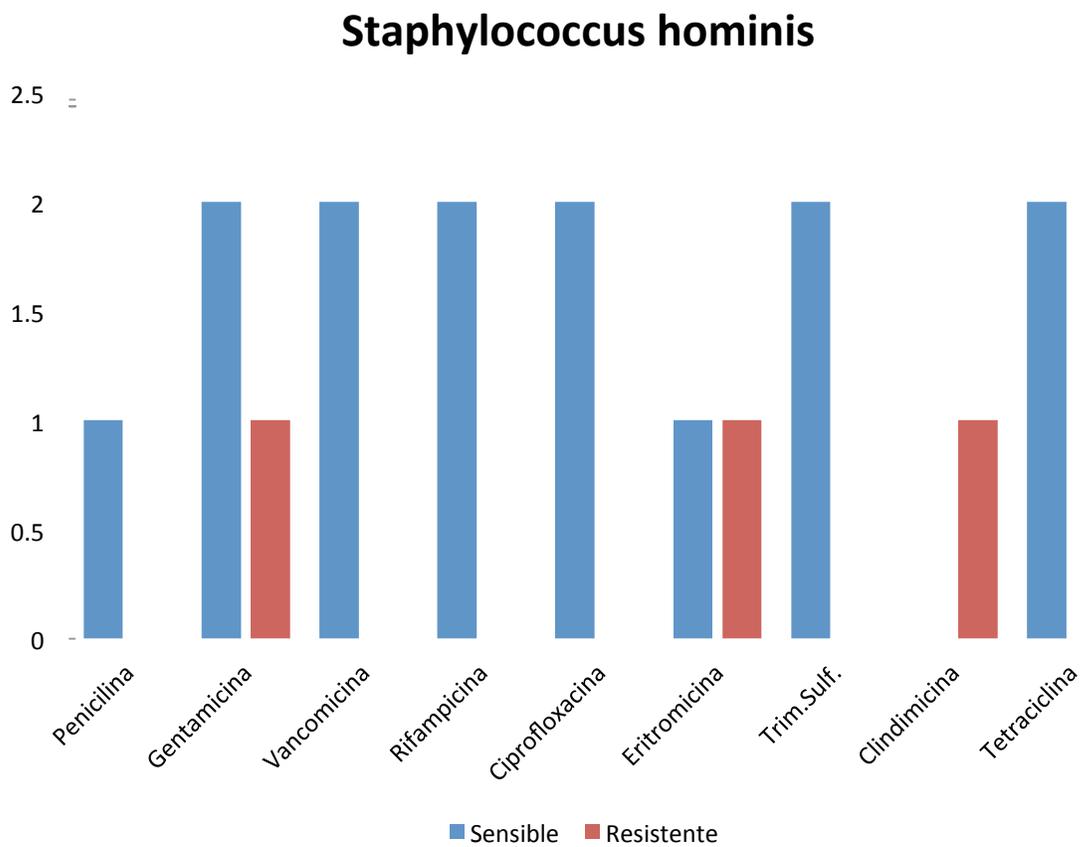


Tabla 9

Escherichia coli		
	Sensible	Resistente
Meropenem	1	0
Amikacina	1	0
Imipenem	1	0
Gentamicina	0	1
Ceftriaxona	0	1
Ciprofloxacina	0	1
Trim.Sulf	0	1
Amp.Sul.	0	1
Cefepime	0	1
Ampicilina	0	1
Aztreonam	0	1

Grafica 9

□

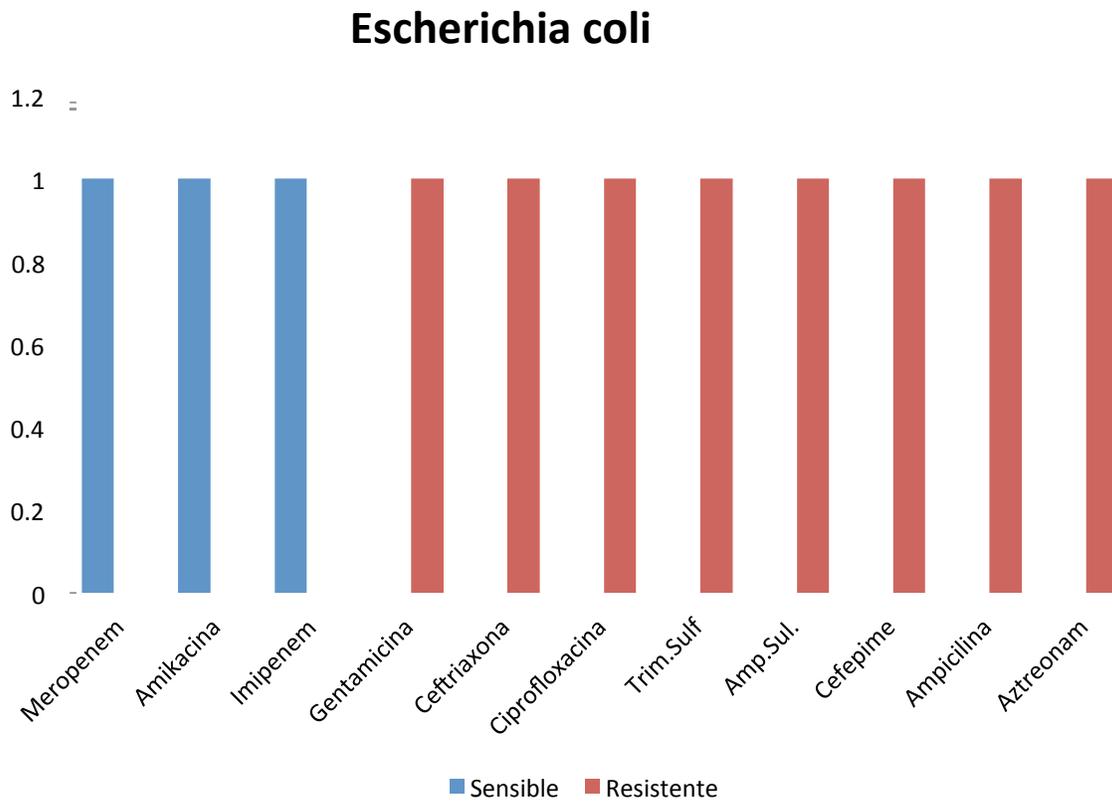


Tabla 10

Klebsiella pneumoniae		
	Sensible	Resistente
Meropenem	1	0
Amikacina	1	0
Imipenem	1	0
Gentamicina	0	1
Vancomicina	0	1
Ciprofloxacina	0	1
Trim.Sulf.	0	1
Amp.Sul.	0	1
Cefepime	0	1
Ampicilina	0	1
Aztreonam	0	1

Grafica 10

□

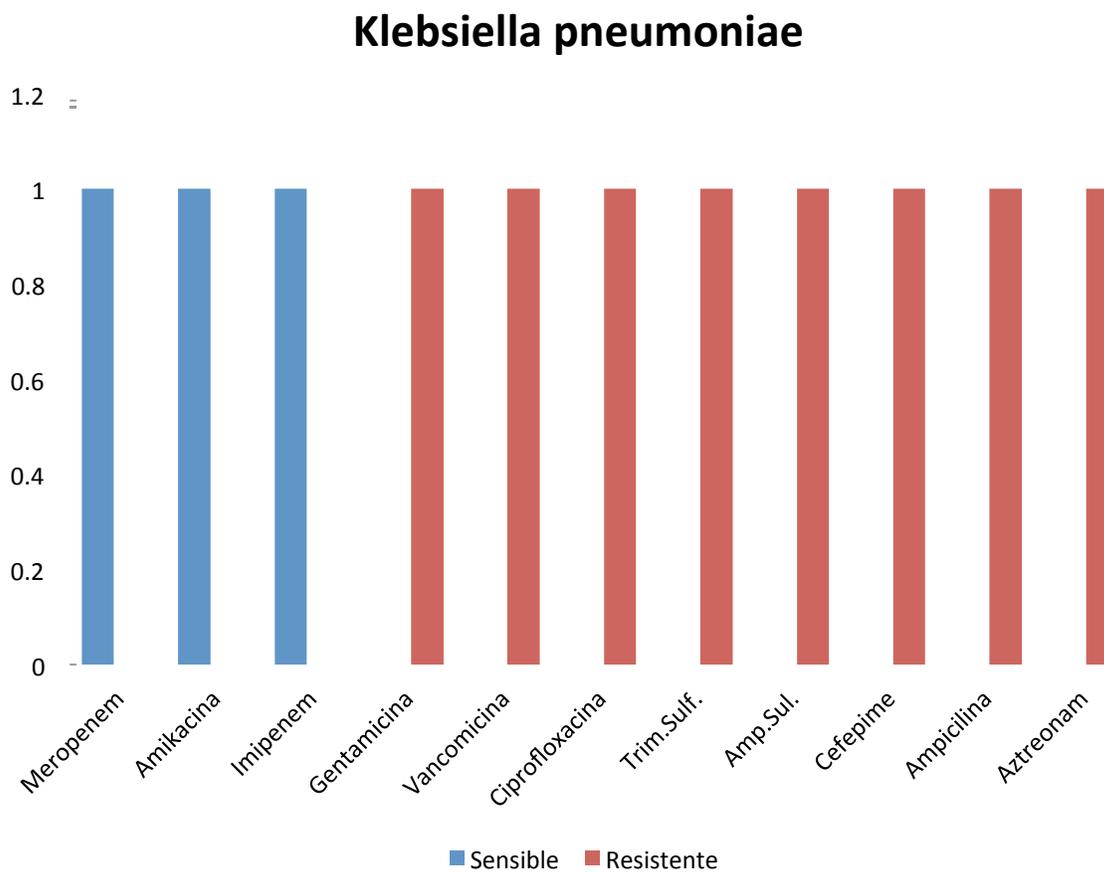


Tabla 11

Pseudomonas aeruginosa		
	Sensible	Resistente
Gentamicinia	1	0
Ciprofloxacina	1	0
Meropenem	1	0
Amikacina	1	0
Cefepime	1	0
Imipenem	1	0
Ceftriaxona	0	1
Trim.Sulf.	0	1
Amp.Sul.	0	1
Ampicilina	0	1

Grafica 11

□

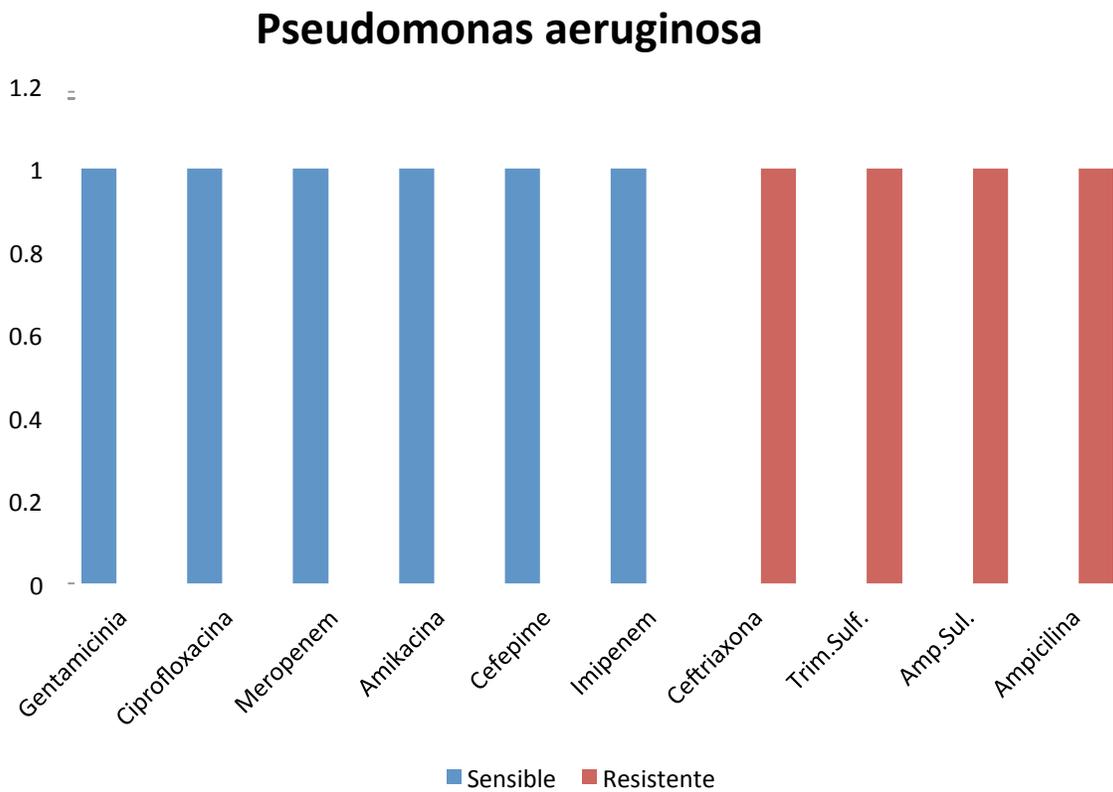
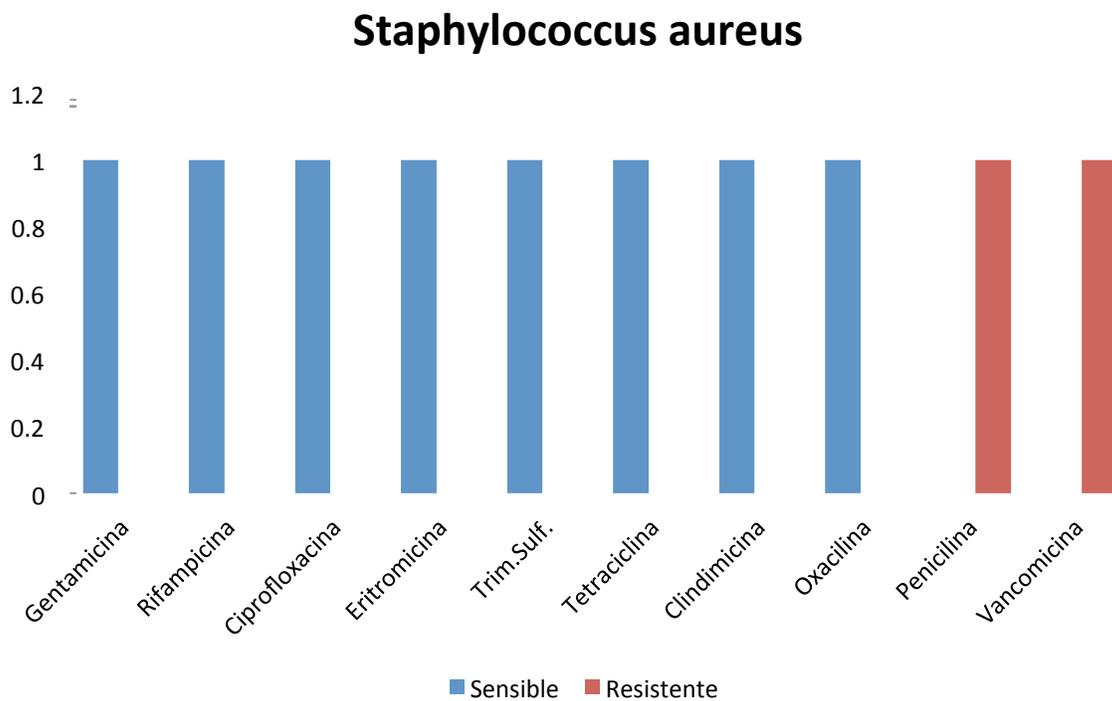


Tabla 12

Staphylococcus aureus		
	Sensible	Resistente
Gentamicina	1	0
Rifampicina	1	0
Ciprofloxacina	1	0
Eritromicina	1	0
Trim.Sulf.	1	0
Tetraciclina	1	0
Clindimicina	1	0
Oxacilina	1	0
Penicilina	0	1
Vancomicina	0	1

Grafica 12

□



## DISCUSION Y RESULTADOS:

Se analizó en los pacientes fallecidos 2012-2013, en la ucín del hnp. Las bacterias aisladas por hemocultivo central y periférico. Utilizando el archivo electrónico del hospital con cotejo de resultados en el registro escrito en libretas de hemocultivos a resguardo del departamento de laboratorio de bacteriología. Obteniendo una muestra de 40 pacientes.

En este estudio los 12 hemocultivos positivos, de los 40 pacientes analizados corresponden al 30% de positividad, acorde a la estadística nacional que es del 20 al 30%. 4 hemocultivos periféricos y 8 hemocultivos centrales con 36% y 66%.

Las bacterias aisladas, sonon el estafilococo epidermidis, estafilococo hominis, E. coli, estafilococo dorado, y pseudomona aeruginosa, Que son gérmenes encontrados dentro de las infecciones intrahospitalarias más comunes y asociados a la higiene inadecuada. Sobre todo el lavado de manos. Y la misma descrita en países del tercermundo.<sup>1</sup>

En países desarrollados la causa más frecuente de SNT es el *S. agalactiae*<sup>26</sup>

La literatura internacional describe como el organismo causal de la SAT ha ido cambiando durante varias décadas. En los Estados Unidos. En la década de 1950, la SAT tenía microorganismos patógenos predominantes como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo A (*S pyogenes*).

Después de la introducción de los antibióticos, las bacterias gram-negativas, especialmente *Escherichia coli*, se hicieron más comunes. Desde fines del decenio de 1970, los estreptococos del grupo B (*S agalactiae*; EGB), ha sido la causa más común de SAT en los bebés nacidos a término y prematuros. En la menor edad gestacional de los recién nacidos y el aumento de las tasas de los neonatos, existe una dicotomía en las bacterias culpables. EL SGB es la causa más común de SAT en recién nacidos a término, mientras que *E. coli* es la causa más común de SAT en pre termino.

Las bacterias aisladas en este estudio en pacientes pretermino son: *klebsiella pneumonie*, *staphylococcus aureus*, *s. epidermidis* y *pseudomona aeruginosa*. Contrastando que no muestra aislamiento de *E. coli* que es el germen mayormente aislado en países desarrollados en pacientes pretermino.<sup>1</sup>

La etiología de la SAT en los recién nacidos en los países en desarrollo fuera de los Estados Unidos difiere de la de Estados Unidos. En un examen combinado de SAT en América Latina, el Caribe, Asia y África, las causas más comunes de SAT fueron *Klebsiella spp*, *S. aureus*, *E.coli*, *Pseudomonas* y *Gbs*. responsable de una cuarta parte de los casos en la primera semana después del nacimiento.<sup>1</sup>

El más común patógeno gram-positivo fue *S. aureus*. Los autores sugieren que algunos de los microorganismos responsables de SAT en la primera semana se puede adquirir horizontalmente “debido a la falta de higiene durante y después del parto, la mala higiene del cordón umbilical y las prácticas antihigiénicas atención del recién nacido.”<sup>1</sup>

En México la prevalencia de colonización por *S. agalactiae* es de 8.6% (IC 95% 6,8-10,5)

27

Las tendencias epidemiológicas actuales han mostrado un decremento de la frecuencia de SNT por *S. agalactiae* y se relaciona con la aplicación de programas de detección y tratamiento intraparto.

28

Las condiciones que determinan la etiología de las infecciones en el RN están relacionadas con la inmadurez inmunológica.

29

Una limitante de este estudio es el haberse realizado solo con pacientes fallecidos.

Aunque el hemocultivo es la prueba de referencia para el diagnóstico de sepsis, pueden presentarse falsos positivos por contaminación descartado por la clínica del paciente y falsos negativos que dificultan el diagnóstico oportuno de sepsis.

30

La sensibilidad del estafilococo epidermidis, es a vancomicina.

La vancomicina es comúnmente usada en LOS, probablemente porque la mayoría de LOS cursa con  $\beta$ -lactamasas y resistencia a los antibióticos en los aislamientos incluyendo SAMR. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y otros han recomendado contra la vancomicina empírica para evitar la aparición y la propagación de cepas resistentes a la vancomicina. Dada la relativamente baja virulencia reportada de microorganismos Gram-positivos, a la falta de datos que sugieren disminución de las tasas de sepsis fulminante con el uso de vancomicina, este parece representar un método razonable. Una reciente iniciativa de mejora de la calidad mediante una directriz para reducir uso de vancomicina, con bajas tasas de infección por SARM ha demostrado reducción significativa de vancomicina, exposición sin un aumento de morbilidad o mortalidad atribuible. Sin embargo, el uso generalizado de la vancomicina puede explicarse por la preocupación por los resultados del desarrollo neurológico con deficiencias visuales en los niños con desventajas LOS. Como resultado de ello, la decisión acerca de si se debe incluir la vancomicina como parte de terapia empírica en espera los resultados recae sobre decisión del médico.

El porcentaje de positividad es del 30%. Acorde con la estadística nacional.

EL cultivo de sangre positivo el estándar de oro en la sepsis.<sup>7</sup>

Aunque los cultivos en sangre han mejorado en los últimos años, su sensibilidad para el diagnóstico de infección del torrente sanguíneo es todavía dependiente de la cantidad de sangre usada para inocular el medio de cultivo. Los médicos se han basado en la creencia de que los recién nacidos y los niños pequeños, cuando cursan con bacteriemia, tienen una mayor carga bacteriana. Estas altas cargas bacterianas en los bebés y los niños se citan para justificar el uso de volúmenes más pequeñas de sangre para la inoculación de las botellas de hemocultivo.

Hay un consenso general en cuanto a que por lo menos un solo cultivo de sangre de 1 ml debe ser recogido si se sospecha infección del torrente sanguíneo y tiene una sensibilidad para la detección de bacteriemia de aproximadamente el 90 %. Una muestra sanguínea adecuada tiene el doble de probabilidades de obtener un resultado positivo no contaminante. Dada la baja probabilidad de las infecciones por bacterias anaerobias (salvo en determinadas situaciones clínicas), muchos expertos recomiendan aplazar rutina cultivo anaerobio en favor de un mayor alícuota de sangre de vacunar a un solo frasco de cultivo aeróbico. Inoculando el pleno mililitro en un solo frasco aerobio tendrá un mayor rendimiento para la mayoría de los pacientes.<sup>8</sup>

Aunque no fue un objetivo de este estudio, vale la pena comentar que la mortalidad en estos 2 años estudiados en la UCIN del HNP es del 11 %. Que se encuentra por debajo de la media nacional del 14%. a pesar de la gravedad de pacientes tratados en esta UCIN por ser centro de referencia de tercer nivel de atención existe una baja mortalidad, resultado del esfuerzo conjunto del todo el equipo que contribuye al tratamiento de estos pacientes.

## CONCLUSIONES:

Las bacterias aisladas por hemocultivo son, estafilococo epidermidis en 5 (41.6%). Estafilococo hominis en 2 (16.6%), klebsiella pneumoniae, stafilococo aureus, pseudomona aeruginosa, acremonium spp. en 1 (8.3%) respectivamente.

La sensibilidad del estafilococo epidermidis es a vancomicina, rifampicina, ciprofloxacino y gentamicina. La resistencia es a penicilina, eritromicina, trimetoprim, y clindamicina.

El antibiótico más utilizado vancomicina.

El porcentaje de positividad es de 30%.

Comentario: en este estudio que tenemos una bacteriología acorde a la de tercer mundo descrita en la literatura y propia de la higiene inadecuada. Este estudio confirma la bacteriología de nuestros neonatos y describe la sensibilidad y resistencia antibiótica. Así como el porcentaje de positividad acorde la positividad nacional descrita. Este estudio descriptivo se realiza con una población manejada en nuestro antiguo hnp. Esperemos este estudio sirva de referencia a futuras investigaciones en la actual ucin del hnp. Y que los programas de capacitación continúa sobre todo los 5 momentos para higiene de manos de resultados positivos.

## **Bibliografia:**

1. .- Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple gestation births. J Pediatr. 2013;162(6):1120–1124 [1124.e1].
2. Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, et al. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2009;66(6):693–697.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127(5):817–826.
4. Vergnano S, Menson F, Kenea N, et al. Neonatal infections in England: the NeoIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(1): F9-F14.
- 5- Darmstadt GJ, Zaidi AKM, Stoll BL. Neonatal infections: a global perspective. In: Remington IS Klein IO Wilson CB Nizete V Maldonado YA. Eds *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011: 24-51
- 6.-Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6 (suppl 3): S45-S49
- 7.- Stoll RI, Hansen NL. Infections in VI RW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network *Semin Perinatol.* 2003; 27(4):293-301
- 8.-Ng PC Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 89: F229-F235
- 9.-Benitz WF Gould IR Druzin MI Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics.* 199;103: e78
- 10.- DAum RS Smith AI Bacterial sepsis in the newborn. *Clin Obstet Gynecol.* 1979;22:385-408
- 11.-Phares CR Ivnfield R Farlev MM et al Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States 199-2005 *Jama.* 2008; 299:2056-2065
- 12.-Stoll BL Hansen N Fanaroff AA et al Late-onset sepsis in very low birth weight neonates; the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002; 110: 285-291
- 13.-Stoll BL Hansen NL Higgins RD et al Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 2002-2003. *Pediatric Infect Dis J.* 2005; 24: 635-639

14. - Tan ND, Davidson D. Comparative differences and combined effects of interleukin-8 leukotriene R4, and platelet-activating factor on neutrophil chemotaxis of the newborn. *Pediatric Res.* 1995; 38: 11-16
- 15.-Christensen RD, Brown Ms, Hall DC, Lassister HA, Hill HR. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatr.* 1991; 118: 606-614
- 16.-Redd H, Christensen RD, Fischer GW, Circulating and storage neutrophils in septic neonatal rats treated with immune globulin. *J Infect Dis.* 1988; 157: 705-712
- 17.-Levy MM, Fink MP, Marshal, et al. International Sepsis Definitions Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538
- 18.-Venkatesh M, Flores A, Luna RA, Versalovic L. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Re Anti Infect Ther.* 2010;8(9):1037-1048
- 19.-Schelonka RI, Chai MK, Yoder RA, Henselev D, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal *Pediatr.* 1996; 129 (2):275-278
- 20.-Higgins RD, Baker CL, Raiu TN. Executive summary of the workshop on infection in the high-risk infant. *J Perinatol.* 2010; 30(6): 379-383
- 21.-Stoll RL, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates; the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002; 110(2 pt 1): 285-291
- 22.-Verignano S, Menson F, Kenea N, et al. Neonatal infections in England: the NeoIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(1): F9-F14.
- 23.- Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla Ta, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with chloestasis. *J perinatal.* 2006; 26:550-555
24. - American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village , Ill: American Academy of Pediatrics, 2006: 242-246
- 25.-Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003; 112:543-547.
- 26.- Puopolo K M. epidemiology of neonatal survival streering team. *Lancet* 2005;365(9462): 891-900.
- 27.-Ocampo-Torres M, Sanchez-perez. Factores asociados ala colonizacion de S. del grupo B en mujeres embarazadas de los altos. *Chiapas Salud publica Mex* 2000 ; 42: 413-21.
- 28.-Simonsen KA, Anderson. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev* 2014;27(1): 21-47

29.-Lewis DB, Wilson CD Developmental immunology. Infectious disease of fetus, newborn 7<sup>th</sup> ed. WB saunders;2011 pp:80-172

30.-Wynn JI. Time for a neonatal. Specific consensus definitions for sepsis 2014 Pediatric crit care med 15:523-8.