



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

PATRÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HEMOCULTIVOS DE
NEONATOS CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

AUTORA: CARRERO GRECIA

TUTOR: RANDAZZO ANNA

Maracay, Mayo 2022



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

PATRÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HEMOCULTIVOS DE
NEONATOS CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

AUTORA: CARRERO GRECIA

CI: 20.895.356

TUTOR: RANDAZZO ANNA

CI: 15.819.944

Maracay, Mayo 2022



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

PATRÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HEMOCULTIVOS DE
NEONATOS CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS
Trabajo especial de grado para optar al título de Puericultor Pediatra

AUTORA: CARRERO GRECIA

CI: 20.895.356

TUTOR: RANDAZZO ANNA

CI: 15.819.944

Maracay, Mayo 2022



ACTA DE DISCUSIÓN
TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "O" del citado Reglamento, para examinar el Trabajo de Especialización titulado:

***"PATRON DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN
 HEMOCULTIVOS DE NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS."***

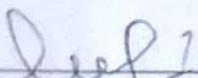
Presentado para optar al grado de ESPECIALISTA EN PUERICULTURA Y PEDIATRÍA por la aspirante:

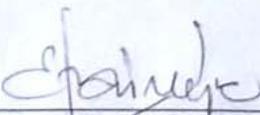
CARRERO DI ANTONIO GRECIA ALEJANDRA
C.I N°: V- 20.895.356

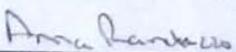
Tutora del Trabajo de Grado: ***ANNA RANDAZZO LOMBARDO, C.I.: 15819944***
 Habiendo examinado el Trabajo de Especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los 21 días del mes de Mayo del año 2022.


 Prof. José Lugo Perales
 C.I: 3129673


 Prof. Efraim Mejía
 C.I: 2211148


 Profa. Anna Randazzo
 C.I: 15819944





UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

PATRÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HEMOCULTIVOS DE NEONATOS CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

Autor: Carrero Grecia

Tutor: Randazzo Anna

Año: 2022

RESUMEN

Introducción: La sepsis es la causa más frecuente de mortalidad neonatal. El 98% es causado por agentes bacterianos. La resistencia bacteriana se ha incrementado de manera exponencial y ha influido en el tratamiento y evolución clínica de los neonatos. **Objetivo:** Analizar el patrón de resistencia antimicrobiana en hemocultivos de neonatos con diagnóstico de sepsis tardía del servicio de neonatología del Hospital Central de Maracay 2020-2021. **Materiales y métodos:** Investigación retrospectiva, de tipo analítico y de corte transversal. La población estuvo conformada por 93 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Central de Maracay desde enero 2020 a septiembre de 2021 con aislamiento microbiano único con 7 días de crecimiento y patrón de susceptibilidad antimicrobiana. **Resultados:** El 51,61% fueron de sexo femenino. La edad gestacional media fue 36,75 semanas, el peso al nacer 2570 gramos, 62,73% recibieron apoyo ventilatorio, 40,86% por ventilación invasiva. El 81,72% fue invadido con sonda orogástrica. El germen más frecuente fue *Escherichia coli* en 49,46% de los pacientes, la resistencia fue de 36,96% para las aminopenicilinas y 36,96% para carboxipenicilinas. El 62,36% de los microorganismos aislados eran resistentes al antibiótico empírico, el 19,35% falleció. **Conclusión:** No se encontró dependencia entre la resistencia microbiana y el pronóstico de vida en ninguno de los casos estudiados.

Palabras clave: Antibiótico, bacteria, cultivo, sepsis neonatal, resistencia.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

**PATTERN OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN BLOOD CULTURES OF
NEONATES DIAGNOSED WITH SEPSIS**

Autor: Carrero Grecia

Tutor: Randazzo Anna

Año: 2022

SUMMARY

Introduction: Sepsis is the most frequent cause of neonatal mortality. 98% is caused by bacterial agents. Bacterial resistance has increased exponentially and has influenced the treatment and clinical evolution of neonates. Objective: To analyze the pattern of antimicrobial resistance in blood cultures of neonates diagnosed with late sepsis from the neonatology service of the Central Hospital of Maracay 2020-2021. **Materials and methods:** This is a retrospective, analytical and cross-sectional investigation. The population consisted of 93 newborns diagnosed with late neonatal sepsis admitted to the neonatal unit of the Central Hospital of Maracay from January 2020 to September 2021 with single microbial isolation with 7 days of growth and antimicrobial susceptibility pattern. **Results:** 51.61% were female. Mean gestational age was 36.75 weeks, birth weight 2570 grams, 62.73% received ventilatory support, 40.86% invasive ventilation. 81.72% were invaded with an orogastric tube. The most frequent germ was Escherichia coli in 49.46% of the patients, resistance was 36.96% for aminopenicillins and 36.96% for carboxypenicillins. 62.36% of the isolated microorganisms were resistant to the empirical antibiotic, 19.35% died. **Conclusion:** No dependence was found between microbial resistance and life expectancy in any of the cases studied.

Keywords: Antibiotic, bacteria, culture, neonatal sepsis, resistance.

INTRODUCCIÓN

El recién nacido es un paciente que, por su inmadurez funcional, amerita cuidados especiales. Cada año fallecen más de 3 millones de recién nacidos en el mundo, constituyendo el 40% del total de muertes en niños menores de 5 años. La sepsis es la causa más frecuente de mortalidad neonatal, responsable del 30-50% de los fallecimientos en países desarrollados, ascendiendo la cifra en países subdesarrollados.¹

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado o no de bacteriemia, que ocurre en los primeros 28 días de vida. En Latinoamérica, la incidencia varía entre 49 - 170 por cada 1.000 nacidos vivos, con una letalidad de hasta 71%, en especial si existen factores predisponentes como la prematuridad y las complicaciones inherentes al nacimiento.²

Se presenta como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (SIRS) y se establece la presencia del mismo con cuatro criterios clínicos que son: distermia, taquipnea/dificultad respiratoria, taquicardia/bradicardia y cambios importantes de la fórmula leucocitaria. El cuadro clínico se complementa con otros signos como: succión débil, apnea, vómitos, distensión abdominal, cianosis, hipotonía, letargia, ictericia, petequias y convulsiones.^{3,4,5,6}

Según el momento de aparición se clasifica en sepsis de inicio precoz y sepsis de inicio tardío. *The American Neonatal Network* indica que la sepsis neonatal precoz es causada por microorganismos grampositivos (*Streptococcus* del grupo B) y gramnegativos (*Escherichia coli*). En la sepsis neonatal tardía están involucradas en el 79% de las situaciones bacterias grampositivas, 57% representado por *Staphylococcus* coagulasa negativo, 12% por *Staphylococcus aureus*; en 19% de los casos se aíslan bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae*, en especial del género *Klebsiella*. Otros estudios indican que los hongos son encontrados en hasta un 6% de los casos, son inusuales en hemocultivos y deben ser empleados medios de cultivos especiales. Con los avances científicos recién nacidos cada vez más prematuros sobreviven y estos tienden a ser más susceptibles a infecciones por *Candida*.^{1,3,6,7,8,9,10}

Es difícil descifrar cuáles microorganismos habitan en cada área de hospitalización neonatal, sin embargo, la procedencia y manejo del recién nacido pudieran ser de utilidad para su comprensión. Los factores de riesgo principalmente asociados son: procedimientos invasivos, apoyo ventilatorio, ayuno prolongado, prematuridad, uso irregular (o inadecuado) de antibióticos y la manipulación por parte del personal médico y de enfermería. Mediante estrategias de higienización de las áreas de hospitalización y preservación de las normas de asepsia y antisepsia se reduce el riesgo de sepsis.^{1,11}

La presencia de un microorganismo en sangre causará signos y síntomas que al inicio son sutiles e inespecíficos, por lo que el diagnóstico debe ser precoz y eficaz. Existen pruebas de laboratorio que podrían orientar la conducta. Los biomarcadores que han demostrado ser más eficaces son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). El porcentaje de neutrófilos inmaduros (>10%) y la relación de neutrófilos inmaduros sobre los totales (>0.2) son herramientas útiles.^{3,12,13}

La punción lumbar es otro estudio empleado para determinar sepsis neonatal, en este caso, con meningitis; cerca del 23% de las sepsis se acompañan de invasión bacteriana a líquido cefalorraquídeo, sin embargo, no se usa de manera rutinaria como método diagnóstico único. Con los avances en medicina sobreviven recién nacidos muy prematuros, aumentando la incidencia de sepsis tardía y para tratarla, se han publicado guías clínicas de prevención y terapéutica basadas en las características microbiológicas de pacientes sépticos.^{8,14,15,16}

El hemocultivo es el *gold standard* para corroborar la sepsis neonatal, ya que permite aislar el microorganismo causal y orientar el tratamiento. Con esta importante herramienta se han establecido perfiles microbiológicos en los diferentes centros de hospitalización neonatal, donde se reportan cambios en el comportamiento epidemiológico y susceptibilidad antimicrobiana. Es importante mantener actualizado el perfil microbiológico para orientar adecuadamente la terapia antibiótica empírica, disminuyendo las tasas de resistencia bacteriana y mejorando así, la supervivencia del recién nacido enfermo.^{1,6,12,14}

La combinación de penicilina y amikacina es altamente efectiva contra los patógenos perinatales comunes. La ampicilina también puede asociarse a un aminoglucósido como primera elección, sin embargo en muchos hospitales se le considera en combinación con

cefotaxima o piperacilina/tazobactam solo cuando se presenta deterioro clínico o mala respuesta al tratamiento inicial pasadas 48-72 horas.^{1,6,12,17,18}

Una vez se tienen a la mano los resultados del hemocultivo la terapéutica se dirige. En países desarrollados, el 95% de los gérmenes que causan sepsis tardía son sensibles a la combinación de gentamicina más amoxicilina, o amoxicilina más cefotaxima. En países en vías de desarrollo, los gérmenes gramnegativos como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, y *Acinetobacter spp.*, son cada vez más comunes. El 70% de estos gérmenes aislados son resistentes a ampicilina más gentamicina, y 50% son resistentes a cefotaxima^{19, 20,21,22}

La sepsis neonatal representa una problemática en los centros de salud, debido a que los casos de bacterias multirresistentes se han incrementado de manera exponencial en la última década, y ha influido en el tratamiento, la evolución clínica y el pronóstico de los recién nacidos con sepsis. Es necesario conocer los gérmenes más comunes y el perfil de susceptibilidad antimicrobiana para suspender la terapia empírica de amplio espectro e iniciar el tratamiento específico para cada caso, es por ello que se planteó analizar el perfil microbiológico, la resistencia bacteriana y cómo influye ésta en la mortalidad neonatal.^{22, 23,24,25}

Pocos trabajos se han enfocado en estudiar los perfiles microbiológicos de la unidad neonatal en el Servicio Autónomo Docente Hospital Central de Maracay (SADHCM). Con este proyecto se buscó identificar los microorganismos presentes en neonatos con sepsis bacteriana, para establecer el perfil de susceptibilidad antimicrobiana, iniciar el tratamiento específico de acuerdo a estos resultados y de esta manera minimizar la mortalidad, resaltando la importancia del uso racional de la antibioticoterapia.

Este estudio tiene relevancia académica ya que los resultados obtenidos pueden ser compartidos con profesionales de la salud, particularmente residentes de pediatría y especialistas. El comportamiento de los microorganismos del área neonatal es un tema que debería ser analizado periódicamente para que sirva como base en la implementación de protocolos de tratamiento propios de la institución basados en pacientes reales y autóctonos. Este estudio se centró en los hemocultivos positivos, comparando resistencias bacterianas y valorando la evolución clínica de los pacientes.

Objetivo General

Analizar el patrón de resistencia antimicrobiana en hemocultivos de neonatos con diagnóstico de sepsis tardía del servicio de neonatología del Hospital Central de Maracay 2020-2021.

Objetivos Específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los recién nacidos seleccionados.
2. Identificar los microorganismos aislados en hemocultivos realizados en neonatos con sepsis tardía.
3. Determinar el patrón de resistencia de los microorganismos aislados en hemocultivos de neonatos con diagnóstico de sepsis tardía.
4. Relacionar el patrón de resistencia con la evolución clínica del neonato.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una investigación de tipo analítica de corte transversal. La población estuvo conformada por 93 historias de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía ingresados en la unidad de neonatología del SADHCM en un período comprendido de 21 meses, desde enero 2020 a septiembre de 2021.

Los criterios de inclusión fueron: ingreso a la unidad de neonatología del SADHCM entre enero 2020 y septiembre 2021, hemocultivo con aislamiento microbiano único con 7 días de crecimiento y patrón de susceptibilidad antimicrobiana reportado. Se excluyeron: neonatos con sepsis precoz, sepsis clínica no corroborada por bacteriología y hemocultivos con más de un germen aislado ya que corresponde a contaminación de la muestra.

El instrumento de recolección de datos fue una ficha constituida por 3 secciones: I) datos personales: sexo, edad gestacional por Ballard, edad cronológica y peso al nacer; II) procedimientos invasivos: apoyo ventilatorio (CPAP nasal, ventilación mecánica), cateterismo umbilical, flebotomías, catéteres epicutáneos, sondajes, tubo de tórax; III) hallazgos bacteriológicos: tipo de microorganismo aislado (bacterias), y patrón de resistencia

del microorganismo a antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, carbapenem, glucopéptidos macrólidos, clindamicina, colistin, aztreonam).

Esta información fue recabada a través de la revisión de historias clínicas de la unidad neonatal del SADHCM, desde enero de 2020 hasta septiembre de 2021. Esta unidad cuenta con capacidad para 45 camas de hospitalización, 12 de ellas en la unidad de terapia neonatal, 13 en la unidad de cuidados intermedios, y 20 en cuidados mínimos y sala de partos con capacidad variable de entre 10 y 20 recién nacidos

Se revisaron un total de 543 historias de recién nacidos con sepsis, 339 historias fueron excluidas por tratarse de sepsis neonatales precoces, quedando 204 pacientes elegibles, de los cuales 93 formaron parte del estudio al tener aislamiento bacteriano único en hemocultivo.

Se tomaron en cuenta hemocultivos con 7 días de crecimiento, incluyéndose uno o más hemocultivos de un mismo paciente, siempre y cuando tuviera aislamiento bacteriano.

Se solicitó la autorización pertinente al Comité de Bioética y a la subdirección de docencia, investigación y extensión del SADHCM para desarrollar este trabajo.

Los sesgos contemplados corresponden a la inadecuada toma de muestra de sangre para el hemocultivo, ejecutada por el personal médico y de enfermería de la unidad, el retraso en la toma de muestra y el procesamiento de los cultivos en distintos laboratorios. Los laboratorios responsables de la siembra fueron: Shalom, Maranatha, Laboratorio Launois de Clínica Lugo, laboratorio de Centro Médico Maracay y de Clínica La Floresta.

Las variables a estudiar fueron vaciadas en una base de datos realizada con el programa Microsoft Excel 2013® y analizadas con la ayuda del programa Epi Info Versión 7® que permitió la evaluación de los datos, con un intervalo de confianza de 95% y p valor $<0,05$, se diseñaron tablas de frecuencias para las variables cualitativas, las cuantitativas se presentaron como medias y desviación estándar, mientras que para la relación entre patrón de resistencia bacteriana y mortalidad se realizó el cálculo del riesgo relativo.

RESULTADOS

Se revisaron 204 historias de recién nacidos con sepsis neonatal tardía, de las cuales se seleccionaron 93 historias por ser casos con hemocultivos que reportan un único aislamiento bacteriano y el patrón de resistencia antimicrobiana. Los resultados obtenidos se tabularon y se realizó el análisis estadístico pertinente en cada caso, tomando como guía los objetivos de la investigación.

La tabla 1 sintetiza cómo estaba constituida la muestra. La distribución por sexo fue de 48 recién nacidos femeninos (51,61%) y 45 masculinos (48,39%). La edad gestacional media fue de 36,75 semanas, con desviación estándar de 2,88, oscilando entre 33,87 y 39,63 semanas. El peso al nacer de 2570 gramos, desviación estándar de 743 gramos, variando entre 1827 y 3313 gramos. En cuanto a la edad cronológica al momento de la toma del hemocultivo, esta fue de 7,31 días, desviación estándar de 5,36 días, fluctuando entre 1,95 y 12,67 días.

Con respecto a las características clínicas, se evidenció que 35 pacientes no recibieron apoyo ventilatorio (37,63%) y dentro del 62,37% que sí lo recibió, 21,51% lo obtuvo a través de CPAP nasal y 40,86% mediante ventilación invasiva. Dentro de los procedimientos invasivos, el más frecuente fue la sonda orogástrica (81,72%), luego el tubo endotraqueal (40,86%), la flebotomía (34,41%) y el catéter umbilical (24,73%).

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los recién nacidos con sepsis tardía.

Variable		Frecuencia (n= 93)	%	IC95%
Sexo	Femenino	48	51,61	41,01-62,11
	Masculino	45	48,39	37,89-58,99
Edad gestacional (x±DE), semanas		36,75±2,88		
Peso al nacer (x±DE), gramos		2570,00±743,20		
Edad cronológica (x±DE), días		7,31±5,36		
Apoyo ventilatorio	CPAP	20	21,51	13,66-31,24
	Ventilación invasiva	38	40,86	30,77-51,54
	No	35	37,63	27,79-48,28
Procedimientos invasivos	Catéter umbilical	23	24,73	16,37-34,76
	Epicutáneo	1	1,08	0,03-5,85
	Flebotomía	32	34,41	24,86-44,98
	Sonda orogástrica	76	81,72	72,35-88,98
	Tubo endotraqueal	38	40,86	30,77-51,54
	Tubo de tórax	3	3,23	0,67-9,14

En la tabla 2 se listan los patógenos aislados en los hemocultivos, el germen más frecuentemente encontrado fue *Escherichia coli* en 49,46% de los pacientes, en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae* en 13,98% de los cultivos, seguido de *Staphylococcus aureus* 11,83% y *Acinetobacter baumannii* 5,38%.

Tabla 2. Microorganismos más frecuentes aislados en cultivos de en recién nacidos con sepsis tardía.

Microorganismo	Frecuencia (n= 93)	%	IC95%
<i>Escherichia coli</i>	46	49,46	38,93-60,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	13,98	7,66-22,72
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	11,83	6,05-20,18
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	5,38	1,77-12,10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4,30	1,18-10,65
<i>Klebsiella spp</i>	3	3,23	0,67-9,14
Otros*	11	11,83	6,05-20,18

*: *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacea*, *Enterobacter aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus spp* y *Proteus mirabilis*.

Para ilustrar la resistencia de los microorganismos aislados (tabla 3), se agruparon los antibióticos con base en su farmacodinamia y de acuerdo a esto, la resistencia de cada una de las bacterias aisladas.

Escherichia coli fue resistente en el 36,96% de los casos a las aminopenicilinas y en 36,96% a carboxipenicilinas (ticarcilina). El 53,86% de la *Klebsiella pneumoniae* fue resistente a las cefalosporinas y 46,15% a aminopenicilinas. *Staphylococcus aureus* mostró 45,45% de resistencia a aminopenicilinas y 27,27% a los aminoglucósidos y clindamicina. *Acinetobacter baumannii* fue resistente en el 80% de los cultivos a las cefalosporinas y en 60% a los aminoglucósidos. El 50% de la *Pseudomonas aeruginosa* mostró resistencia a aminoglucósidos (en su mayoría amikacina) y carbapenem. Las especies de *Klebsiella* (*oxytoca* y *ozaenae*) fueron resistentes a las aminopenicilinas y cefalosporinas en 66,67% de los casos.

Tabla 3. Patrón de resistencia de microorganismos aislados en cultivos de recién nacidos con sepsis tardía.

Antibiótico	<i>E. coli</i> (n= 46)	<i>K. pneumoniae</i> (n=13)	<i>S. aureus</i> (n=11)	<i>A. baumani</i> <i>i</i> (n=5)	<i>P. aeruginos</i> <i>a</i> (n=4)	<i>Klebsiella spp</i> (n=3)	Otros* (n=11)
Aminopenicilinas (%)	17 (36,96)	6 (46,15)	5 (45,45)	-	1 (25)	2 (66,67)	4 (36,36)
Amikacina (%)	5 (10,87)	4 (30,77)	2 (18,18)	1 (20)	2 (50)	1 (33,33)	1 (9,09)
Gentamicina (%)	1 (2,17)	3 (23,08)	-	1 (20)	1 (25)	1 (33,33)	2 (18,18)
Aminoglucósidos (%)	10 (21,74)	3 (23,08)	3 (27,27)	3 (60)	2 (50)	-	2 (18,18)
Cefalosporinas (%)	9 (19,57)	7 (53,86)	-	4 (80)	1 (25)	2 (66,67)	7 (63,64)
Glucopéptidos (%)	-	-	1 (9,09)	-	-	-	-
Carbapenem (%)	1 (2,17)	4 (30,77)	1 (9,09)	2 (40)	2 (50)	1 (33,33)	2 (18,18)
Quinolonas (%)	1 (2,17)	2 (15,38)	-	-	1 (25)	-	-
Carboxipenicilinas (%)	17 (36,96)	1 (7,69)	1 (9,09)	1 (20)	-	-	-
Aztreonam (%)	2 (4,35)	1 (7,69)	-	-	-	-	-
Ureidopenicilinas (%)	6 (13,04)	1 (7,69)	1 (9,09)	1 (20)	-	-	2 (18,18)
Clindamicina (%)	-	-	3 (27,27)	-	-	-	1 (9,09)
Macrólido (%)	-	-	1 (9,09)	-	-	-	1 (9,09)
Colistín (%)	1 (2,17)	-	-	-	-	-	-

*: *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacea*, *Enterobacter aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus spp* y *Proteus mirabilis*.

Con respecto a la resistencia bacteriana, en la tabla 4 se presenta la relación entre resistencia a la antibioterapia empírica y sobrevivida de los recién nacidos con sepsis tardía. El 62,36% de los microorganismos aislados eran resistentes al antibiótico empleado para el momento de la toma de muestra, 19,35% de los pacientes falleció, el 37,64% restante era sensible al antibiótico indicado, 11,83% de ellos falleció, resultando un riesgo relativo de 0,99, que no

fue significativo para establecer una relación directa entre resistencia antibiótica y mortalidad para la muestra analizada

Tabla 4. Relación entre recién nacidos fallecidos y la resistencia a antibioticoterapia empírica usada

Resistencia antibiótica	Fallecidos (n=93)		RR (IC95%)	Valor p
	Si F(%)	No F(%)		
Si	18 (19,35)	40 (43,01)	0,99 (0,53-1,84)	0,48
No	11 (11,83)	24 (25,81)		

En cuanto a la relación entre resistencia específica a antibióticos y mortalidad, no se encontró dependencia entre la resistencia microbiana y el pronóstico de vida en ninguno de los casos estudiados (tabla 5). Aunque para la resistencia a clindamicina y macrólidos el RR fue de 1.47 (1.27 -1.70) y 1.46 (1.27-1.67) respectivamente, estos valores no tuvieron significancia estadística con una p de 0,16 y 0,34.

Tabla 5. Relación entre resistencia y la evolución clínica del neonato

Resistencia antibiótica	Fallecidos (n=93)		RR (IC95%)	Valor p
	Si F(%)	No F(%)		
Aminopenicilinas	23 (65,71)	12 (35,29)	0,91 (0,68-1,21)	0,31
Amikacina	11 (73,33)	4 (26,67)	1,07 (0,76-1,51)	0,35
Gentamicina	5 (71,43)	2 (28,57)	1,04 (0,63-1,6)	0,45
Aminoglucósido	15 (68,18)	7 (31,82)	0,98 (0,97-1,36)	0,46
Cefalosporinas	18 (62,07)	11 (37,93)	0,86 (6,62-1,19)	0,17
Glucopéptidos	0 (0)	1 (100)	0	0,15
Carbapenemas	7 (63,64)	4 (36,36)	0,91 (0,57-1,46)	0,34
Carboxipenicilinas	15 (75,00)	5 (25,00)	1,11 (0,82-1,50)	0,26
Quinolonas	3 (75,00)	1 (25,00)	1,09 (0,61-1,96)	0,42
Aztreonam	1 (33,33)	2 (66,67)	0,47 (0,09-2,37)	0,12
Ureidopenicilinas	8 (72,73)	3 (27,27)	1,06 (0,72-1,57)	0,40
Clindamicina	3 (100)	0 (0)	1,47 (1,27-1,70)	0,16
Macrólidos	1 (100)	0 (0)	1,46 (1,27-1,67)	0,34
Colistín	0 (0)	1 (100)	0	0,15

* : Otros microorganismos aislados en cultivos fueron *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacea*, *Enterobacter aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus spp* y *Proteus mirabilis*.

DISCUSIÓN

En la muestra analizada se encontró un ligero predominio de neonatos de sexo femenino, resultados que concuerdan con aquellos reportados por Calderón, Blengio y Gomes en los que la mayoría (>50%) de los recién nacidos con sepsis fueron de género femenino. En promedio los recién nacidos fueron prematuros, coincidiendo con los trabajos de Blengio, Flannery y Gomes en donde la prematuridad resultó ser un factor determinante para el desarrollo de sepsis neonatal tardía, y que además está relacionado con la mortalidad.^{14, 26, 27, 28}

El peso promedio de 2570 gramos, se contrapone a lo referido en la literatura con respecto a que existe mayor riesgo de sepsis en recién nacidos de bajo peso al nacer, también contraría los resultados de los estudios de Flannery y Gomes que reportaron mayor índice de sepsis en neonatos con peso menor a los 2000 gramos.^{27, 28}

Con respecto a la edad cronológica de 7 días al momento de la toma del hemocultivo, los 7 días en nuestro grupo fue menor a los 13 días reportados por Blengio. Esta variación puede deberse a que la mayoría de las veces el estudio bacteriológico es solicitado al nacer, como lo recomienda OMS en su protocolo estandarizado para el tratamiento para la sepsis neonatal, sin embargo la canalización depende de la disponibilidad financiera de los padres y es hasta el séptimo día que se realiza el primer estudio microbiológico del paciente hospitalizado.^{1, 23}

Por otro lado, casi la mitad requirió apoyo ventilatorio invasivo, ameritando invasiones como el tubo endotraqueal, sin embargo la sonda orogástrica fue la más usada. Para Blengio el principal procedimiento fue el cateterismo umbilical seguido de la vía venosa percutánea. Asimismo López, que reportó en primer lugar a los catéteres vasculares y en segundo lugar a la intubación endotraqueal. Berberian encontró que en todos los neonatos se utilizó catéter venoso central. Estos resultados muestran que las invasiones en el SADHCM son menos frecuentes que en otros centros, ellas representan factores de riesgo importantes para desarrollar sepsis neonatal tardía y por lo tanto aumentarán las morbimortalidad.^{26, 28, 29}

En este trabajo de investigación el crecimiento más común en los hemocultivos fue bacterias gramnegativas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Los microorganismos aislados por Flannery coinciden en que *E. coli* y *K. pneumoniae* son los más comunes en neonatos con sepsis tardía. *A. baumannii*, fue aislado en la mayoría de los hemocultivos revisados por Berberian. Sin embargo, Liyakat y Pokhrel encontraron la

mayoría de los aislamientos bacterianos correspondió a *Klebsiella spp* y en segundo lugar a *S. aureus*. Sands aisló especies de *Klebsiella* en casi todos los cultivos estudiados, seguidos por *Enterobacter* y *E. coli*, por lo que es evidente que, aunque cambia la frecuencia, los microorganismos causantes de sepsis tardía en el SADHCM son iguales a los agentes de otras unidades neonatales.^{26,29,30,31}

Aunque muchos especialistas consideran que el aislamiento de *S. aureus* se debe a contaminación de la muestra, en este estudio ocupó el tercer lugar, porcentaje inferior a los publicados por Pérez y Pokhrel, y superior al encontrado por Blengio quien no descarta que se trate de un microorganismo verdaderamente patógeno capaz de causar sepsis en los recién nacidos, recomendando repetir el hemocultivo para corroborar dicho hallazgo y tratar con antibioticoterapia específica.^{8,26,30}

Se encontró que la resistencia de *Klebsiella* a aminoglucósidos, y cefalosporinas coincidió con la descrita por Okomo et al.; *E. coli* no fue susceptible a aminopenicilinas en más del 80% de los casos, así como lo encontró Sands para aminopenicilinas y ceftriaxone, la resistencia a gentamicina ocurrió en casi la mitad de los pacientes, un dato que debe ser tomado en cuenta considerando que este es el agente causal mayormente aislado y que estos fármacos son usados en la antibioticoterapia empírica en sepsis neonatal.²⁷

Con respecto a la resistencia a los antibióticos indicados de manera empírica, los resultados coincidieron con los de Flannery y Sand quienes encontraron patrones de resistencia frecuentes para betalactámicos (específicamente aminopenicilinas y cefalosporinas) y aminoglucósidos, además de que los microorganismos más comúnmente aislados en recién nacidos sépticos suelen presentar resistencia a la antibioticoterapia usada, sin embargo, esta resistencia no siempre determina un incremento en la mortalidad.^{27,31}

A pesar de que es evidente la resistencia a los grupos de fármacos antes mencionados, el uso empírico de carbapenem y cefalosporinas de tercera generación es clave para el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Araujo coincide en que el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro provoca el crecimiento de bacterias multirresistentes. Según Berberian, la administración de dichos antibióticos se ha incrementado recientemente debido al crecimiento de bacilos de espectro extendido productores de betalactamasa, pero se ha demostrado que, aunque hay una importante frecuencia de resistencia antimicrobiana, no hay

relación entre ésta y la mortalidad de los recién nacidos, como se observó en esta investigación.^{23,32}

La terapia inicial puede cambiar una vez se tienen los resultados del antibiograma. Más de la mitad de los microorganismos aislados en este estudio eran resistentes a los antibióticos indicados de forma empírica, evolucionando de manera fatal la tercera parte de ellos, sin embargo, la cifra de fallecidos en el grupo sensible a la terapia recibida hubo igual proporción de fallecidos, por lo que no existió una relación directa entre la resistencia antimicrobiana y la antibioticoterapia empírica usada.

Luego de analizar los hemocultivos de neonatos con sepsis tardía se concluyó que la mayoría de los microorganismos aislados fueron las bacterias gramnegativas: *E. coli* y *K. pneumoniae*, que mostraron ser resistentes a los antibióticos empíricos indicados, sin embargo el patrón de resistencia antimicrobiana no estuvo relacionado con aumento de la mortalidad.

Con base en los resultados obtenidos, se infiere que los factores relacionados a un mayor riesgo de muerte en neonatos con sepsis tardía corresponden a otros elementos no relacionados con el microorganismo aislado o la antibioticoterapia utilizada. Factores de riesgo como bajo peso al nacer, prematuridad, procedimientos invasivos, ayuno prolongado, hacinamiento, malformaciones y procedimientos quirúrgicos parecen estar más vinculados a la mortalidad neonatal, por lo que los esfuerzos del personal de salud deben ir dirigidos hacia esta dirección.²⁹

Se recomienda un manejo multidisciplinario para el diseño de protocolos que eviten el uso indiscriminado de antibióticos, reactivación del servicio de bacteriología para que la toma de hemocultivos en neonatos con sospecha de sepsis sea oportuna y poder continuar con la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud. Además, enfocar esfuerzos en medidas de higiene como el lavado de manos, (tanto del personal de salud como de los familiares), limpieza de arrastre, lavado de incubadoras y manejo de desechos biológicos, de esta manera evitar la colonización por microorganismos patógenos que puedan perjudicar el estado de salud del recién nacido hospitalizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO-CC AIIMS. Standard treatment protocol: neonatal sepsis. India; 2014. https://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal%20sepsis%202014.pdf [último acceso 8 de junio de 2021]
2. Arias M, Valdiviezo A, Espinoza E, et al. Vista de causas y diagnóstico de sepsis tardía en neonatos. *Reciamuc* 2019; 3(4). <https://reciamuc.com/index.php/reciamuc/article/view/388/401> [último acceso 23 de septiembre de 2020]
3. Procianoy R, Silveira R. The challenges of neonatal sepsis management. *Journals Pediatrics* 2019;96 Suppl 1.
4. Fernandes J, Siqueira J, Martins S. Early neonatal sepsis: prevalence, complications and outcomes in newborns with 35 weeks of gestational age or more. *Rev Paul Pediatr*. 2022;40:e2020388
5. Sullivan B, Fairchild K. Vital signs as physiometers of neonatal sepsis. *Pediatric research*. Springer nature 2021: 21 Suppl 1.
6. Kim F, Polin R, Hooven T. Neonatal sepsis. Easily missed? *BMJ* 2020;371:m3672
7. Baique P. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. *Anales de la facultad de medicina*. 2017: 78(3), 333-342.
8. González A, Gil F, Solórzano R, Cruz G, Puig P, Suárez S, et al. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal. *Revista Chilena de Infectología* 2011; 28(1):28-34.
9. Segado-Arenas A. Candidemia en una Unidad de cuidados intensivos neonatales. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(4):77-9
10. Stol B, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatrics* 2020; 1;174(7).
11. Tibanquiza L, Rodríguez D, Barrera M. Factores de riesgo y prevención de sepsis neonatal temprana. *Recimundo* 2019; 3(3).
12. Fuentes L, Ortolá D. Controles clínicos para el cribado de la sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo infeccioso. Tesis de grado. Universidad de Alicante. 2020
13. Kasper D, et al. Molecular detection of date-onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: proof-of-concept . *Neonatology*. 2013;103(4):268-73.

14. Calderón M. Perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el hospital nacional ramiro prialé prialé de huancayo, durante los años 2009-2011. Tesis de grado. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. 2013.
15. Dong Y, Speer C. Late onset neonatal sepsis recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; 100:F257–F263.
16. Tapia J, Reichhard T, Saldías M, Abarzúa C, Pérez M, González M, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Revista Chilena Infectología* 2007; 24(2):111–6.
17. Dalal P, Gathwala G, Gupta M, Singh J. Bacteriological profile and antimicrobial sensitivity pattern in neonatal sepsis: a study from North India. *Int J Res Med Sci* 2017;5:1541.
18. Braima O, Ali M, Abdulla E. Bacteriological profile and antibiotic resistance in newborn infants with possible community-acquired neonatal sepsis in Khartoum State, Sudan. *Sudan Journal Paediatrics* 2021;21(1):13–22.
19. Coetzee M, Mbowane N, Witt T. Neonatal sepsis: highlighting the principles of diagnosis and management. *South Africa Journal Children Health* 2017;11(2):99–103.
20. Yadav N, Sharma S, Chaudhary D, Panthi P, Pokhrel P, Shrestha A, et al. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children's Hospital, Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes* 2018;11(1):301.
21. Mohamed S, Binni R, Yousef B. Management of early-onset sepsis in a teaching hospital: A descriptive retrospective study. *J Acute Dis* 2020;9:78-8220.
22. Kunz A, et al. Therapeutic Strategies for Emerging MultidrugResistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis Ther* 2022; 11(2):661-682.
23. Kurul S, et al. Knowledge gaps in late-onset neonatal sepsis in preterm neonates: a roadmap for future research. *Pediatric Research*. Springer nature 2021.
24. Wattal C, et al. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87(2):117–121.
25. Araujo AR, Marques A, Di Biase C, et al. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in neonatology: a systematic review. *Arch Dis Child* 2020;0:1–6.
26. Blengio A et al. Infecciones intrahospitalarias por estafilococo coagulasa negativo en una unidad de neonatología. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2021; 92(2).
27. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatric Research*. 2021 Oct. DOI: 10.1038/s41390-021-01745-7. PMID: 34599280

28. Gomes R, et al. Determinants of preterm infants' deaths at the Neonatal Intensive Care Units in the Northeast Countryside in Brazil. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant. Recife*. 2020; 20 (2): 535-544.
29. Liyakat H, et al. Bacteriological Profile and Antibiogram of Neonatal Sepsis. *Journal of the Dow University of Health Sciences (JDUHS)*. 2021: 15(3), 130–135.
30. Pokhrel et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatrics* (2018) 18:208.
31. Sand K, et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nature Microbiology*. 2021; 6 (512-523).
32. Berberian et al. Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):6-11.