



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

TEMA:

**PRINCIPALES AGENTES ETIOLÓGICOS DE BACTEREMIA NOSOCOMIAL DE
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL
GENERAL DE PACHUCA EN EL PERÍODO 2012-2013.**

**QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO
NANCY ANAI PÉREZ RINCON
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**DR. JOSELITO HERNÁNDEZ PICHARDO
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIATRICA
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

**DR. ABEL RODRIGUEZ RODRIGUEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

**D. EN S. P. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
PROFESOR INVESTIGADOR
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD 2012-2015

AGRADECIMIENTOS

Ustedes me enseñaron que todos los sueños que tenía en mi mente eran posibles...

Que hay un tiempo para todo.

Me enseñaron que es necesario ser mejor cada día, perfeccionarse cada día,

Que es necesario trabajar, luchar, soñar... Ser constante.

Que las cosas en la vida realmente valiosas... son aquellas que no fueron fáciles,

Precisamente lo contrario...

Ustedes me han dejado la mejor herencia... los valores, principios, sentimientos, el temple...

Vivir con la verdad, con sinceridad, ser honorable, consigo mismo, con el prójimo,

Estoy aquí por una misión en la vida...

Mama, Papa...

Gracias por todo esto.

INDICE

	Página
I. ANTECEDENTES	2
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	21
IV. GLOSARIO DE TERMINOS	22
V. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGIA DESARROLLADA	25
VI. HALLAZGOS	27
VII. DISCUSIÓN	38
VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
IX. BIBLIOGRAFÍA	44

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente en el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

“PRINCIPALES AGENTES ETIOLÓGICOS DE BACTEREMIA NOSOCOMIAL DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA EN EL PERÍODO 2012-2013”.

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA, QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

NANCY ANAI PÉREZ RINCÓN

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE 2014

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECTOR

M. C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M. C. ESP. ERNESTO FRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

D. EN S. P. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
PROFESOR INVESTIGADOR
ASESOR UNIVERSITARIO

DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

DRA. MICAELA MARICELA SOTO RÍOS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSELITO HERNÁNDEZ PICHARDO
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIATRICA
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

DR. ABEL RODRIGUEZ RODRIGUEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

I.- ANTECEDENTES.

Las infecciones nosocomiales son un importante problema de salud pública, la sepsis neonatal secundaria a bacteriemia nosocomial es una de las principales causas por su elevada morbilidad y mortalidad infantil^{5,6}. Los pacientes pediátricos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen un riesgo elevado de adquirir infecciones asociadas a la propia atención sanitaria¹. La localización más frecuente es la bacteriemia asociada a catéter venoso central aunque podemos tener bacteriemias no asociadas a catéter, seguida infecciones respiratorias (neumonías) y de Infección de vías urinarias asociadas a sondas^{2,3}. En general, la incidencia de Bacteremia Asociada a Catéter Venoso Central es mayor en niños que en adultos, y en aquellos ingresados en UCI neonatales y pediátricas (UCIP) es mayor que en el resto de las unidades o los servicios de hospitalización⁴.

Como es conocido los servicios de Cuidados Intensivos Neonatales constituyen un área de gran atención dentro de los hospitales porque alberga niños con diversos factores de riesgo tales como: bajo peso al nacer, inmunosupresión, exposición a procedimientos invasivos como asistencia respiratoria mecánica, cateterismo, alimentación parenteral entre otros¹⁶. Esto junto a la mayor supervivencia de los recién nacidos pre término o con malformaciones congénitas determina un incremento en la incidencia de las infecciones nosocomiales. La interacción entre estos elementos de riesgo y los relativos al ambiente hospitalario es especialmente compleja en el neonato^{1,17}.

La incidencia global varía de unos hospitales a otros con relación al nivel de asistencia que desarrollan, y en el mismo centro las variaciones son notables a lo largo de los años¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en todo el mundo fallecen alrededor de cinco mil neonatos por año, 98% ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30 a 40% de las muertes⁷. En México según las estadísticas de la Secretaría de Salud y el Instituto de Geografía

e informática (INEGI) en 2007 se registraron 2411 defunciones de menores de un año secundarias a sepsis del recién nacido. Lo anterior equivale a 7.9% del total de defunciones infantiles^{25,26}. Si los datos se circunscriben a defunciones hospitalarias, se observa que la letalidad de la sepsis bacteriana del recién nacido es de 10.8 por cada 100 casos²⁶.

En países industrializados como en Estados Unidos de América, la incidencia de sepsis neonatal se reporta entre 1 y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos⁸. En Europa se estima una incidencia de 1-8% de recién nacidos vivos, siendo mucho más elevada en recién nacidos de muy bajo peso al nacer¹.

En México existen reportes con tasas de incidencia de cuatro a 15.4 casos por cada 1000 recién nacidos vivos⁹, muy por encima de lo reportado en Sudamérica con tasas de incidencia de 2 a 5% de todos los recién nacidos hospitalizados y en todos los recién nacidos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos por más de 48 horas¹⁰. Los prematuros son los más afectados, desarrollando sepsis nosocomial un 25 a 50% de los menores de 29 semanas y un 50 a 80% de los menores de 25 semanas. Por otra parte las tasas de mortalidad son aun tan altas como un 30% a 50%¹⁰. Por lo anterior es de suma importancia tener definidos los siguientes conceptos:

Marco conceptual.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS).

Se define como la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios, uno de los cuales deberá ser temperatura o recuento leucocitario anormal:

- Temperatura central >38.5°C o <36°C.

- Taquicardia definida como una FC media >2 desviaciones estándar sobre la normal para la edad, en ausencia de factores desencadenantes, o una taquicardia inexplicable que persiste por un periodo de más de 30 minutos a 1 hora, o en niños <1 año: bradicardia definida como una FC media < 10 para la edad en la ausencia de estímulos desencadenantes, o una depresión persistente inexplicable por más de 30 minutos a una hora.
- Frecuencia respiratoria media > 2 desviaciones estándar sobre la normal para la edad o ventilación mecánica por un padecimiento agudo no relacionado a una enfermedad neuromuscular ni a una anestesia general.
- Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros^{11,15}.

Bacteremia

Es importante definir la bacteriemia por las implicaciones desde el punto de vista epidemiológico-preventivo, así como los factores de riesgo asociados a las mismas, definiéndose tal como la presencia de bacterias viables en sangre, detectada mediante hemocultivo¹³. Fungemia es un concepto análogo referido a la presencia de hongos. El término “septicemia” ha sido utilizado en la literatura médica como sinónimo tanto de bacteriemia como de sepsis grave²⁰. Este diagnóstico también puede darse aun en pacientes con menos de 48 horas de estancia hospitalaria si se les realizan procedimientos de diagnósticos invasivos o reciben terapia intravascular²¹.

El enfoque acerca de la importancia de las sepsis nosocomial en el neonato dentro de las principales causas tenemos las bacteremias primarias o secundarias, con un reporte como causa de infección nosocomial de hasta 78% de los casos, seguida por las infecciones respiratorias e infecciones de vías urinarias en un 11%⁴.

a) **Bacteriemia primaria.** Se define como la identificación en hemocultivo de un microorganismo en pacientes hospitalizados o dentro de los primeros tres días posteriores al egreso con manifestaciones clínicas de infección y en quienes no es posible identificar un foco infeccioso que explique los síntomas^{13,21}.

b) **Bacteriemia secundaria (bacteremia nosocomial):** Es la que se presenta con síntomas de infección localizados a cualquier nivel, con hemocultivo positivo. Se incluyen aquí las candidemias y las bacteriemias secundarias a procedimientos invasivos. En caso de contar con la identificación del microorganismo del sitio primario, debe ser el mismo que el encontrado en sangre. En pacientes que egresan con síntomas de infección hospitalaria y desarrollan bacteriemia secundaria, ésta deberá considerarse nosocomial independientemente del tiempo del egreso¹³.

c) **Bacteriemia no demostrada en niños.** Pacientes con fiebre, hipotermia o distermia más uno o más de los siguientes: Taquipnea o apnea, calosfrío, taquicardia, ictericia, rechazo al alimento, hipoglucemia. Más cualquiera de los siguientes:

- Leucocitosis o leucopenia.
- Relación bandas/neutrófilos >0.15 .
- Plaquetopenia $<100,000$.
- Respuesta a tratamiento antimicrobiano¹³.

d) **Bacteriemia relacionada a catéter y terapia intravascular.** Hemocultivo positivo con dos o más de los siguientes criterios:

- Relación temporal entre la administración de terapia intravascular y la aparición de manifestaciones clínicas.
- Ausencia de foco evidente.

- Identificación de contaminación de catéter o solución endovenosa.
- Datos de infección en el sitio de entrada de catéter.
- Desaparición de signos y síntomas al retirar el catéter o la solución sospechosa.
- Cultivo de punta de catéter >15 UFC/ml del mismo organismo que el hemocultivo
- Dos hemocultivos uno central y uno periférico con cuenta diferencial >15 unidades formadoras de colonias con tiempo de positividad de más de dos horas (catéter periférico) o cuantitativo más un criterio clínico^{13,21}.

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores de riesgo asociados a bacteremias en reportes de la literatura. Con relación a la *bacteriemia asociada a catéter*, algunos de los factores de riesgo son: la hospitalización prolongada la duración de ésta (al menos 7 días), la asistencia ventilatoria mecánica prolongada, peso menor de 1000 gramos, hipogamaglobulinemia, la colonización microbiana del punto de inserción y/o del catéter, la neutropenia, la nutrición parenteral, la prematuridad, la administración de esteroides y medicamentos que reducen la acidez gástrica y la frecuencia de acceso o manipulaciones del catéter^{17,22}.

Los factores de riesgo para que se presente una *bacteremia nosocomial* y que se ha demostrado favorecen su aparición son: La sobreutilización de antibióticos; la insuficiencia de personal sanitario que hace difícil seguir los protocolos de limpieza y favorece la permanencia así como la difusión de bacterias patógenas; el lavado y desinfección insuficiente de las manos como vehículo de contaminación de la piel y/o mucosas del recién nacido y por tanto la principal causa de colonización

del neonato; no menos importante la utilización de material que va a estar en contacto con el niño (termómetros, fonendoscopios, sondas, biberones, incubadoras, tubos endotraqueales, etc.) insuficientemente desinfectado^{17,22,24}. En la siguiente tabla se resumen los principales factores de riesgo asociados a bacteremias nosocomiales:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A BACTERIAMIA EN EL NEONATO	
Inmadurez del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none">– Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino)– Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de células T).-Prematurez <37 semanas de gestación.-Peso menor a 2500 grs.
Exposición a microorganismos del tracto genital materno	<ul style="list-style-type: none">– Infección amniótica por vía ascendente– Contacto con microorganismos durante el parto– Parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis)
Factores periparto.	<ul style="list-style-type: none">-Traumatismos de piel, vasos, durante el parto-Escalpe de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos- Apgar a los 5 minutos menor de 5.-Resucitación en la sala de parto-Género femenino
Procedimientos invasivos en UCI	<ul style="list-style-type: none">– Intubación endotraqueal prolongada– Colocación de catéteres intravasculares– Alimentación intravenosa– Drenajes pleurales– Shunts de líquido cefalorraquídeo

<p>Incremento de la exposición postnatal</p> <ul style="list-style-type: none"> – Presencia de otros neonatos colonizados – Hospitalización prolongada – Pléthora hospitalaria – Escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo) -Medicación: Bloqueadores H2, inhibidores de la bomba de protones, uso de esteroides, cefalosporinas.
<p>Pobres defensas de superficie</p> <ul style="list-style-type: none"> -Piel fina, fácilmente erosionable (pretérmino)
<p>Presión antibiótica</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aparición de microorganismos resistentes -Infección fungica

Modificado de: Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. Elsevier 2010; (37):439-479.

ETIOLOGÍA

Es importante recalcar que los agentes etiológicos de sepsis y bacteremias nosocomiales varían entre países, instituciones y en diferentes tiempos^{15,23}. De ahí la importancia de tener vigilancia estrecha tanto de estos como de la resistencia a antibióticos que puedan presentar, para ofrecer así un mejor manejo¹⁵.

El espectro de los patógenos responsables de la sepsis nosocomial es distinto al de la sepsis vertical^{1,19}. La etiología de sepsis nosocomial es fundamentalmente bacteriana, predominando entre los Gram-positivos el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) y entre los Gram-negativos *Echerichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y otras enterobacterias^{1,7,19}. En los momentos actuales tiene importancia creciente Cándida Spp, con relación a la mayor supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. La tasa de mortalidad es del 10 al 15% siendo mayor en la sepsis por gramnegativos y cándida¹. Por lo anterior según lo reportado en la literatura la bacteremia nosocomial es producida por microorganismos procedentes del entorno hospitalario^{1,7,27}.

En México en el año 2000, Macías y colaboradores en Guanajuato y posteriormente por Hernández y colaboradores en 8 unidades de Pediatría de hospitales generales y pediátricos en México, documentaron que existe un nivel endémico de contaminación de soluciones endovenosas. Al analizar la microbiología del área de neonatología de estos hospitales encontraron que los gérmenes aislados en hemocultivos de pacientes con bacteremia pertenecen a la tribu Klebsielleae^{27,30}.

Posteriormente en el año 2001, Martínez Aguilar y colaboradores realizaron un estudio observacional prospectivo para observar la incidencia de bacteremia relacionada a catéter intravenoso en una unidad de neonatología en Durango, en el periodo comprendido de enero de 1999 a junio del 2000. En este estudio se incluyeron 426 neonatos, quienes tenían colocado catéter intravascular, con una tasa de incidencia de bacteremia/sepsis fue de 30.5 por cada 1000 días de exposición a catéter. En total identificaron 47 episodios de bacteremia donde los principales resultados globales de la microbiología mostraron *S. aureus* y *S epidermidis* como gérmenes predominantes. Estos resultados coinciden con la literatura ya que el *Staphilococcus coagulasa negativo* y el *Staphylococcus aureus* son los gérmenes más frecuentemente encontrados^{27,28}.

Reportes más recientes acerca de la microbiología de bacteremia nosocomial data del año 2007 donde el Hospital Infantil de México Federico Gómez presentó la distribución de los principales microorganismos de bacteremias nosocomiales, detectadas en las salas de neonatología de ese hospital, se reportaron casos de infecciones nosocomiales donde el ECON (estafilococo coagulasa negativa) fué el agente etiológico más frecuentemente aislado y la mayoría de las cepas eran resistentes a meticilina, seguido de *Sthapylococcus aureus* y en tercer lugar *Enterococcus* spp. En caso de los Gram-negativos los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp, *Echerichia coli* y *Enterobacter* spp^{15,29,31}.

FISIOPATOLOGÍA

La exposición a técnicas invasivas es un factor predisponente para bacteremias nosocomiales, ya que estos procedimientos favorecen la entrada de los microorganismos al alterar las barreras defensivas naturales del neonato²⁴. Una vez que el neonato se contamina con bacterias patógenas, estas pueden atravesar la barrera cutáneo-mucosa e invadir el torrente circulatorio y en este sentido las punciones venosas y arteriales y sobre todo la utilización de catéteres invasivos para perfundir alimentación intravenosa, son factores de primer orden que favorecen la llegada de bacterias a la sangre. Una vez que se produce la invasión del torrente circulatorio, las bacterias se multiplican de forma logarítmica y el que se produzca la infección dependerá de sus características^{17,24}. Las manifestaciones clínicas y en gran medida el curso evolutivo, dependen de la actividad de mediadores endógenos cuya síntesis es inducida en las células de diversos sistemas predominantemente el mononuclear fagocítico, y el endotelio vascular), ya sea de forma primaria por varios productos microbianos, bien de forma secundaria por la propia acción de mediadores inicialmente liberados²⁰.

La interleucina -1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF-a), constituyen los mediadores primarios más importantes. Ambos son producidos por las células del

sistema mononuclear fagocítico, tras la interacción de constituyentes bacterianos, como el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas o el peptidoglicano y los ácidos lipoteicos de las Gram-positivas con receptores específicos^{15,20,22}.

Además de ser pirógenos ambas citosinas inducen, a menudo de forma sinérgica la producción de otros mediadores, tales como IL-6 (de la cual depende la síntesis hepática de reactantes de fase aguda), IL-8 (el principal factor quimiotáctico de los neutrófilos), el óxido nítrico en las células musculares lisas de los vasos y el miocardio (que responde de la hipotensión típica del shock séptico y la depresión miocárdica observada en los pacientes con sepsis grave, diversas adhesinas para los neutrófilos en las células endoteliales y el factor tisular en las células mononucleares y el endotelio (causa de la activación de la vía extrínseca de la coagulación y eventualmente de la aparición de coagulación intravascular diseminada)^{15,20,22}.

Aunque la respuesta a la infección es siempre más acusada en el lugar de penetración de los patógenos, es claramente beneficiosa para limitar su propagación, en las bacteremias nosocomiales, la activación sistémica de mecanismos idénticos puede conducir a la aparición de sepsis, sepsis grave, fallo multiorgánico y shock séptico^{1,15,20}.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de bacteremia pueden ser muy variadas y con frecuencia inespecíficas, siendo compatibles con diversas patologías frecuentes en el período neonatal¹. En la bacteremia de la sepsis neonatal temprana las

manifestaciones clínicas son de aparición abrupta con falla multisistémica, distress respiratorio severo, cianosis y apnea^{28,33}.

Mientras que en la bacteremia de la sepsis nosocomial suele evolucionar de forma más solapada, subaguda, insidiosa y presenta características como deterioro del estado hemodinámico, ventilatorio y metabólico, siendo a menudo difíciles de identificar por producirse sobre enfermedades subyacentes graves, que requieren terapia intensiva, estando con frecuencia bajo tratamiento antibiótico^{18,21}.

Son signos clínicos orientadores de bacteremia, las desaceleraciones de la frecuencia cardiaca, a menudo taquicardia inexplicable, necesidad de aumentar parámetros al ventilador si el paciente se encuentra con asistencia respiratoria mecánica o reiniciar la ventilación mecánica en caso de haberse suspendido; en las infecciones fúngicas invasivas, suele haber alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (hiperglucemia, glucosuria) aunque también puede acompañar a otras etiologías^{1,17,28}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA BACTEREMIA NOSOCOMIAL

CLÍNICA INICIAL: Distemias (fiebre/ hipotermia), dificultades para la alimentación, apatía, taquicardia inexplicable.

FASE DE ESTADO: SE ACENTÚA LA CLÍNICA INICIAL Y ADEMÁS:
Síntomas digestivos: Rechazo al alimento, vómitos/ diarrea, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia.

Síntomas respiratorios: Quejido, aleteo, retracciones, respiración irregular, taquipnea, cianosis, fases de apnea.

Signos neurológicos: Apatía, irritabilidad, hipotonía/hipertonia, temblores/convulsiones, fontanela tensa.

FASE TARDÍA. SE ACENTÚA LA CLÍNICA ANTERIOR Y ADEMÁS:

Signos cardiocirculatorios: Palidez/cianosis/moteado (aspecto séptico), hipotermia, pulso débil, respiración irregular, llenado capilar lento, hipotensión.

Signos hematológicos: Ictericia a hiperbilirrubinemia mixta, hepatoesplenomegalia, palidez, purpura, hemorragias.

Modificado de: Coto Cotallo GD, Ibáñez Fernández A, Protocolo diagnostico-terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr 2006; 46(SUPL I): 125-134.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS PARA BACTEREMIA NOSOCOMIAL

Para realizar el diagnóstico de sepsis nosocomial secundaria a bacteremia se necesita la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias²⁸. El diagnóstico clínico de bacteriemia en el recién nacido es difícil, debido a que muchos de los signos de sepsis son inespecíficos y se observan con otras condiciones no infecciosas. Aunque un examen físico normal es evidencia de que la sepsis no está presente^{34,35}, puede ocurrir bacteremia en ausencia de signos clínicos. Los test diagnósticos disponibles no ayudan en decidir que neonatos requieren tratamiento antibiótico empírico, pero si en la toma de decisión de interrumpir el tratamiento³⁴.

No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato, el clínico no debe de esperar a los resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo para iniciar el tratamiento antibiótico. Esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos con resultados dispares²⁸.

Hemocultivo.

Gold estándar para el diagnóstico de bacteriemia. Se requiere un solo hemocultivo, en un volumen suficiente, para todos los recién nacidos con datos clínicos de bacteriemia. Los datos sugieren que 1 ml de sangre debe ser el volumen mínimo establecido para el hemocultivo cuando se usa un solo frasco de hemocultivo pediátrico. El dividir la muestra en mitades e inocular frascos aeróbico y anaeróbico es probable que disminuya la sensibilidad^{13,34,36}.

Un hemocultivo obtenido a través de un catéter en arteria umbilical poco después de la colocación por otras indicaciones clínicas es una alternativa aceptable a un cultivo tomado desde una vena periférica. El riesgo de recuperar un contaminante es mayor con un hemocultivo extraído desde una vena umbilical^{34,36}.

Hallazgos en la biometría hemática:

a.- Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad o >10% de neutrófilos inmaduros^{11,15}.

b.- En neonatos a término sanos, el percentil 90 para la relación I / T es 0.27.59
Una sola determinación de la relación I / T tiene un pobre valor predictivo positivo (aproximadamente 25%) pero un muy alto valor predictivo negativo (99%). El momento del recuento de leucocitos es crítico^{11,34,37}.

c.- En cuanto al recuento de plaquetas, es un indicador no específico, no sensible y tardío de sepsis. Por otra parte, los recuentos de plaquetas no son útiles para evaluar la respuesta clínica a los agentes antimicrobianos, ya que a menudo permanecen disminuidos durante días ó semanas después de un episodio de sepsis^{19,34,38}.

Reactantes de fase aguda

Una amplia variedad de reactantes de fase aguda han sido evaluados en recién nacidos con sospecha de sepsis bacteriana. Sin embargo, sólo la proteína C reactiva (PCR) y las concentraciones de procalcitonina se han investigado en estudios suficientemente grandes^{39,40}.

La concentración de PCR aumenta dentro de 6 a 8 horas de un episodio infeccioso en recién nacidos y alcanza su peak a las 24 horas^{39,40}. La sensibilidad de una determinación de PCR es baja al nacer, debido a que requiere una respuesta inflamatoria (con liberación de interleuquina-6) para aumentar las concentraciones de PCR. La sensibilidad mejora dramáticamente si la primera determinación se hace 6 a 12 horas después del nacimiento. Si las determinaciones de PCR permanecen persistentemente normales, es una fuerte evidencia de que la sepsis bacteriana es poco probable, y los agentes antimicrobianos se puede suspender de forma segura. Los datos son insuficientes para recomendar seguimiento de concentraciones seriadas de PCR para determinar la duración de terapia antimicrobiana en un neonato con un valor elevado ($\geq 1,0 \text{ mg / dl}$)³⁴.

La concentración de procalcitonina (PCT), tiene una sensibilidad ligeramente mejor que la concentración de PCR, pero es menos específica^{19,34}.

TRATAMIENTO

El tratamiento del recién nacido con infección incluye terapéutica de apoyo y nutricional, antibioticoterapia e inmunoterapia, que aun se encuentra en estudio. El tratamiento con antibióticos es crucial y es importante conocer los agentes causales de bacteremias nosocomiales en cada hospital y comunidad, así como patrones de sensibilidad para establecer el tratamiento más adecuado. En casos de sepsis secundaria a bacteremias nosocomiales el tratamiento ha de estar orientado a combatir microorganismos presentes en cada institución¹⁵.

El éxito del tratamiento de la sepsis neonatal requiere el reconocimiento precoz de la infección, de una terapia antimicrobiana apropiada y un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular agresivo¹⁰. Se recomienda el uso de sedación en pacientes en estado crítico mecánicamente ventilados con sepsis. Así mismo se sugiere el uso de diuréticos para revertir la hipervolemia cuando el choque se ha resuelto y de ser insatisfactorio, hemofiltración venovenosa continua o diálisis intermitente para prevenir una hipervolemia de peso corporal mayor a 10%. La nutrición enteral debe utilizarse en niños que pueden tolerarla y la alimentación parenteral para quienes ésta vía este contraindicada¹¹.

El tratamiento antibiótico empírico inicial para bacteriemia nosocomial se debe utilizar siempre en las siguientes condiciones:

- Paciente con cuadro clínico compatible con bacteriemia.
- Presencia de infección local supurada.
- Neutropenia o inmunosupresión.
- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.
- Pacientes en Hemodiálisis¹⁵.

El tratamiento inicial se modificará según el microorganismo aislado y su susceptibilidad, siendo la recomendación actual el manejo de descalificación que evita la generación de resistencia bacteriana al reducir el espectro de antibióticos al microorganismo que verdaderamente estamos obteniendo^{11,12,28}.

En cuanto se tiene el resultado del cultivo se dirige el tratamiento de acuerdo al agente etiológico aislado, así cuando el aislamiento es un *Staphylococcus coagulasa negativo* y el paciente no tiene sepsis grave o choque séptico, sin infección concomitante, o inmunosupresión, se retira el catéter y se instituye un

tratamiento corto de 5 a 7 días con Vancomicina o Dicloxacilina o Cefalotina o Rifampicina con Trimetoprim más Sulfametoxazol, dependiendo del patrón de susceptibilidad del germen aislado, de preferencia se dejan antibióticos de primera línea. Si presenta complicaciones infecciosas como endocarditis, trombosis o metástasis sépticas se prolongará el tratamiento por 4 semanas posteriores al retiro del dispositivo plástico. Si esta estrictamente indicado mantener el catéter, el tratamiento sistémico se prolongará por 14 días más de la administración de terapia local cerrada¹⁵.

Siempre que se aísla *Staphylococcus aureus* como causa de bacteriemia relacionada a catéter venoso central, se debe retirar el catéter y prolongar el tratamiento antibiótico sistémico por 14 días después de retirado el catéter, siempre realizando terapia de escalación. Si existen infecciones severas el tratamiento debe ser por lo menos de 4 a 6 semanas^{16,28,34}.

En cuanto a bacteriemias por Bacilos Gram Negativos (BGN): Cuando existe Bacteremia relacionada a catéter venoso central por BGN siempre se debe retirar el catéter y prolongar el tratamiento por 10 a 14 días después de retirado^{28,34,41}.

Candida albicans y otras fungemias. Cuando existe fungemia asociada al CVC, se debe retirar el catéter y el tratamiento se prolongará por 14 días después de la desaparición de los síntomas. El tratamiento es con Fluconazol a una dosis de carga de 12 mg/kg/día en una dosis y mantenimiento a 6 mg/kg/día c/24 hrs. En caso de neonatos, lactantes y preescolares la dosis de mantenimiento se debe ajustar individualmente. Si el paciente tiene neutropenia (≤ 500 células), ha recibido recientemente manejo con Fluconazol, presenta infección por especies o cepas resistentes (*Candida krusei* y *Candida glabrata*), o presenta sepsis grave o choque séptico el manejo es a base de Anfotericina B a 1 mg/kg/día. En caso de

intolerancia, toxicidad, resistencia o fracaso terapéutico se debe optar por Caspofungina o Voriconazol^{28,34,41}.

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La bacteremia nosocomial es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los cuidados intensivos neonatales^{5,6}, este es un problema bien definido e identificado en algunos reportes de la literatura, presentándose incluso en hospitales de tercer nivel como el Hospital Infantil de México, Instituto Nacional de Perinatología y el Instituto Nacional de Pediatría^{15,25,26}.

Cabe mencionar que los agentes etiológicos de bacteriemias secundarias varían en cada uno de los hospitales¹, y al no identificar estos agentes y su sensibilidad antibiótica impide orientar el tratamiento empírico inicial generando así:

- a) Manejo inadecuado¹.

- b) Aparición de mecanismos de resistencia bacterianos²³.
- c) Costos innecesarios^{17,22}.
- d) Incremento de la morbimortalidad²⁴.
- e) Presencia de brotes^{17,22,24}.

Alrededor del 70% de los pacientes con infecciones nosocomiales presentan una infección por un germen resistente a un antibiótico utilizado durante el tratamiento. El impacto mayor de las infecciones nosocomiales se da en los extremos de la vida, siendo mayormente afectados los pacientes menores de 5 años³³. Actualmente en el Hospital General de Pachuca contamos con una Vigilancia Epidemiológica pasiva, ya que carecemos de un estudio que identifique los gérmenes más frecuentemente aislados.

El número de recién nacidos con factores de riesgo para desarrollar bacteriemias nosocomiales es proporcionalmente elevado en el Hospital General de Pachuca, lo que incrementa los días de estancia hospitalaria y conlleva a una alta morbimortalidad. Los datos clínicos más los factores de riesgo nos ayudan a determinar cuáles pacientes inicialmente identificados representan verdaderas infecciones y requieren un curso completo de antibióticos^{15,26}. Sin embargo el aislamiento microbiológico en los hemocultivos siguen siendo el “estándar de oro” para realizar el diagnóstico de bacteremia^{26,,34,36}.

Sigue siendo fundamental el uso adecuado de esquemas de antibiótico, mismos que deben de ser actualizados de acuerdo a la prevalencia de cada hospital¹, pues en más del 50% de los casos reportados, el efecto esperado se logra hasta el segundo o tercer esquema de antibióticos²³, debido principalmente a que no hay un aislamiento microbiológico, es decir, no se cuenta con los gérmenes aislados

de acuerdo a algunos factores: temporada del año, edad del paciente, agentes causales comunes, tratamientos previos, entre otros^{23,45}.

La presencia de bacteremias nosocomiales es un problema emergente en nuestra unidad hospitalaria, ya que en los últimos años se han identificado nuevos casos que han cursado con evolución tórpida y con mala respuesta al tratamiento establecido, sin embargo, no contamos con un análisis que identifique los principales agentes etiológicos de bacteremia nosocomial en el neonato que nos ayude a guiar el tratamiento empírico, reconocer y vigilar la presencia de brotes, por lo cual considero de suma importancia mantener una adecuada vigilancia microbiológica.

Tomando como base lo encontrado en la literatura acerca de bacteremias nosocomiales, y debido a que se ha reportado en los últimos años la presencia de brotes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital General de Pachuca, consideramos necesario realizar esta investigación a fin de identificar los microorganismos más comúnmente aislados en los hemocultivos tomados de recién nacidos con datos clínicos de bacteremia nosocomial así como la susceptibilidad de estos microbios ante los distintos antibióticos, con el fin de orientar el manejo empírico inicial del recién nacido con sospecha de infección en base a lo encontrado con la finalidad de llevar a cabo un sistema de Vigilancia Epidemiológica activa. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los principales agentes etiológicos de bacteremia nosocomial en los recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Pachuca?

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

GENERAL: Identificar los principales agentes etiológicos de bacteriemias nosocomiales y sensibilidad antibiótica en recién nacidos de la UCIN en el Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido enero 2012 a diciembre del 2013.

ESPECÍFICOS:

1. Examinar la frecuencia y tipos de hemocultivos positivos en recién nacidos con diagnóstico de bacteriemias nosocomiales.
2. Mostrar las susceptibilidades en los reportes de los cultivos positivos.
3. Describir los factores de riesgo asociados a bacteriemias reportadas.

IV.- GLOSARIO DE TERMINOS

Sepsis Neonatal

Se denomina sepsis neonatal al síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en el hemocultivo; bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida¹.

Con base en el momento de aparición de la infección, la sepsis se puede clasificar en sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía¹⁵. Esta clasificación ayuda a

guiar la terapia antibiótica ya que implica diferencias en la presunta vía de transmisión y organismos predominantes^{15,19,23}.

Clasificación de Sepsis

- La sepsis neonatal temprana se define como la aparición de la sepsis en los primeros 2, 3, o 7 días de vida según diferentes autores, es sobre todo el resultado de la transmisión vertical de las bacterias de la madre al niño durante el parto^{15,19,23}.
- La sepsis neonatal tardía o sepsis de transmisión nosocomial se define como la infección que ocurre después de 2, 3 o 7 días de vida y se atribuye a la transmisión horizontal de patógenos adquiridos después del nacimiento^{15,18,19}. Son producidas por organismos procedentes del entorno hospitalario sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales que colonizan el neonato por el contacto de personal sanitario o a partir de material contaminado¹.

Sepsis Grave.

Se refiere a la presencia de sepsis sumada a la disfunción orgánica, signos de hipotensión inducida por sepsis o hipoperfusión tisular¹¹. Más cualquiera de los siguientes casos debido a la infección: hipotensión inducida por sepsis, lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio, diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos, lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección, creatinina > 2,0 mg/dL, bilirrubina > 2 mg/Dl, recuento de plaquetas < 100 000 μL , coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)^{11,14}.

Sepsis severa:

La presencia de sepsis que se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano¹¹.

Shock Séptico

Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, definida como hipotensión que persiste a pesar de la reposición adecuada de fluidos junto con signos de hipoperfusión o disfunción orgánica por lo que se indica soporte inotrópico^{11,12}.

El síndrome de falla orgánica múltiple

Se refiere a disfunción de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad^{11,12}.

E.S.K.A.P.E.

La literatura internacional ha creado nemotecnias como ESKAPE donde Enterococcus, Staphylococcus hominis, epidermidis, aureus, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter son los microorganismos más frecuentemente reportados como agentes causales de bacteremia nosocomial⁴⁶.

Edad gestacional. De acuerdo a las semanas de gestación al momento del nacimiento se clasifican a los recién nacidos como:

- **De Término:** Los recién nacidos con una edad gestacional de 37 a 41 SDG se consideran de término^{47,48}. Por debajo de esta cifra prematuros, que a la vez se clasifican como:

- **Moderadamente prematuro:** La edad gestacional es de 35 – 36 semanas, su peso es alrededor de 1,700 a 3,400 gramos, mide entre 43.2 a 45.7 centímetros. La tasa de supervivencia es entre el 98 al 100% en estos casos^{47,48}.
- **Muy prematuro:** La edad gestacional es de 30 – 34 semanas, su peso es alrededor de 1,000 a 2,500 gramos, mide entre 35.6 a 46 centímetros. La tasa de supervivencia es cerca del 98%^{47,48}.
- **Prematuro extremo:** La edad gestacional es de 26- 29 semanas, su peso es alrededor de 750 a 1,600 gramos, mide entre 30.5 a 43.2 centímetros. La tasa de supervivencia es entre el 90 – 98 %, todo depende de su peso^{47,48}.
- **Micoprematuro:** La edad gestacional es menor de la semana 26, pesa menos de 750 gramos, mide menos de 30 centímetros. La tasa de supervivencia es por lo general hasta un 50%^{47,48}.

APGAR

La valoración del recién nacido se realiza de acuerdo con el método de Apgar al minuto y los cinco minutos. La valoración a los cinco minutos da la calificación del estado de salud del recién nacido. De acuerdo con los hallazgos obtenidos se clasifica de la siguiente manera: **Sin depresión:** 7 a 10 puntos. **Depresión moderada:** 4 a 6 puntos. **Depresión severa:** 3 puntos o menos⁴⁷. Al recién nacido con calificación de Apgar de 7 o más se considera normal. El recién nacido con calificación de 6 o menos amerita la atención a nivel hospitalario^{47,48}.

V.- DESCRIPCION DE LA METODOLOGÍA DESARROLLADA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal con base a los datos del expediente clínico, se identificaron a los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de

Pachuca, en el periodo comprendido de Enero del 2012 a Diciembre del 2013, conformando los grupos de caso; pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales quienes posteriores a las 72 horas de estancia hospitalaria presentaron datos clínicos de bacteremia nosocomial y quienes se les realizó toma de muestra para hemocultivo central, periférico o ambos, donde se documentó el resultado positivo de laboratorio.

Se analizaron los expedientes clínicos en busca de las variables de estudio; el tipo de cultivo realizado (hemocultivo central, hemocultivo periférico o ambos), el resultado del cultivo (positivo, negativo, contaminación), el agente etiológico aislado, la antibioticoterapia utilizada, la susceptibilidad reportada a dichos antibióticos en el resultado de laboratorio y las complicaciones medicas presentadas por el paciente. Así mismo se buscaron los factores de riesgo asociados; antecedente de prematuridad, edad gestacional, sexo, peso, fecha de ingreso, días de estancia hospitalaria, uso de procedimientos invasivos, comorbilidades. Esta información se colectó en las hojas de recolección de datos, con la cual se elaboró una base de datos.

Se incluyeron recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con más de 72 horas de estancia hospitalaria que presentaron datos clínicos de bacteriemia con hemocultivo positivo clínicamente significativo. Se excluyeron recién nacidos que se ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con menos de 72 horas de estancia hospitalaria y que presentaron datos clínicos para bacteriemia. Así mismo se utilizó como criterio de eliminación a recién nacidos que se encontraron en la unidad de cuidados intensivos neonatales con 72 horas de estancia hospitalaria en los cuales se reportó cultivo positivo a más de dos microorganismos en el mismo cultivo considerándose como contaminación.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de acuerdo a lo reportado en nuestra base de datos de las medidas de tendencia central; frecuencia, media, mediana, moda y desviación estándar de la edad gestacional al momento del nacimiento de nuestros pacientes. De la misma manera se realizó un análisis descriptivo de porcentajes y números totales del resto de variables; peso, calificación de Apgar, estancia hospitalaria, procedimientos invasivos realizados en estos pacientes, gérmen aislado, antibioticoterapia utilizada, resultado de los cultivos realizados y la sensibilidad reportada de acuerdo al aislamiento.

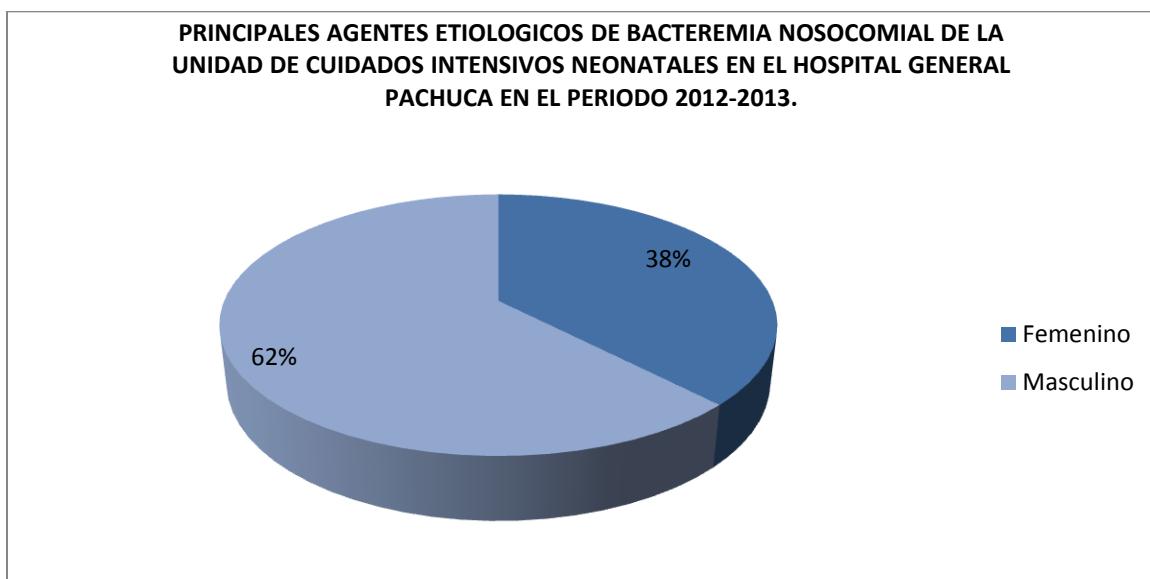
VI. HALLAZGOS

El estudio se realizó con base a los datos del expediente clínico de los 138 pacientes incluidos que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital General de Pachuca; el cual corresponde a

una institución de segundo nivel de atención médica que es el centro de referencia de la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo. Se recabaron los resultados de enero del 2012 a diciembre del 2013 de los hemocultivos positivos de pacientes con diagnóstico clínico de bacteremia.

Se lograron recabar 138 hemocultivos positivos para un error aceptado del 0.05 y un nivel de confianza del 95%, de estos el 38% (n=52) correspondió al sexo femenino y 62% (n=86) sexo masculino.

Gráfica 6.1.



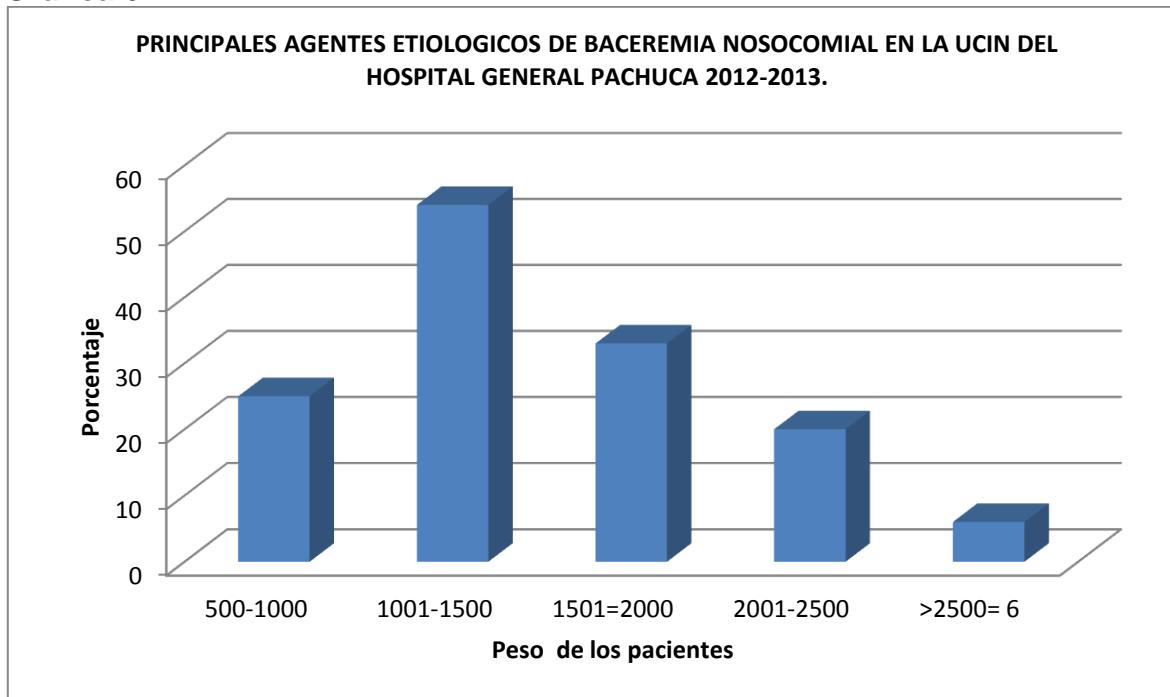
Fuente: Género de pacientes con bacteremia nosocomial. Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

PESO

De acuerdo al peso reportado. Dentro de las variables asociadas en este tipo de estudio descriptivo se clasificó el peso de acuerdo al riesgo reportado en la literatura como peso extremadamente bajo (500-1000 grs.), peso muy bajo 1001-1500 grs), peso bajo (1501-2500) y peso normal (2500-4000 grs.), de estos la

mayoría de los casos se encontró entre 1001-1500 grs. (39%) y 1501 - 2500 grs. (38%), representando el 77% de todos los casos.

Gráfica 6.2.



Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

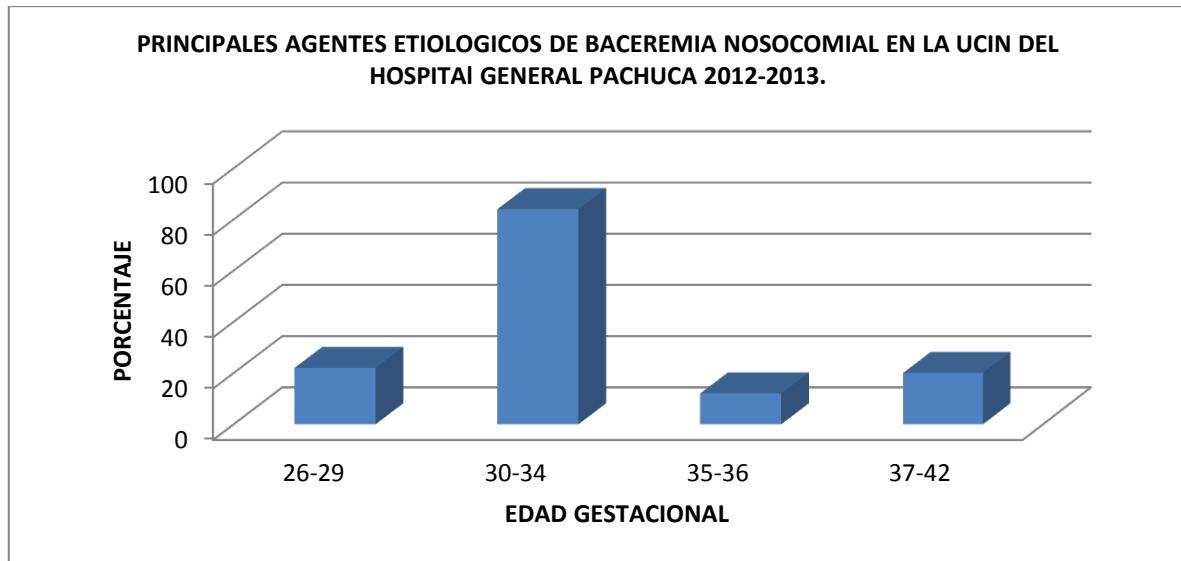
EDAD GESTACIONAL

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las medidas de tendencia central para la edad gestacional, la media reportada en nuestra base de datos fue de 33 SDG, con una moda de 30 SDG, y reporte de desviación estándar de 2 semanas de edad gestacional.

- **De Término:** Encontramos 20 casos representando el 14.49% de todos los casos reportados.
- **Moderadamente prematuro:** Encontramos 12 casos representando el 8.7%.
- **Muy prematuro:** Se encontraron 84 casos representando el 60.87%.

- **Prematuro extremo:** Encontramos 22 pacientes con estas semanas de gestación representando el 15.94%.
- **Micoprematuro:** Ningún caso se reportó de estas semanas de gestación.

Gráfica 6.3

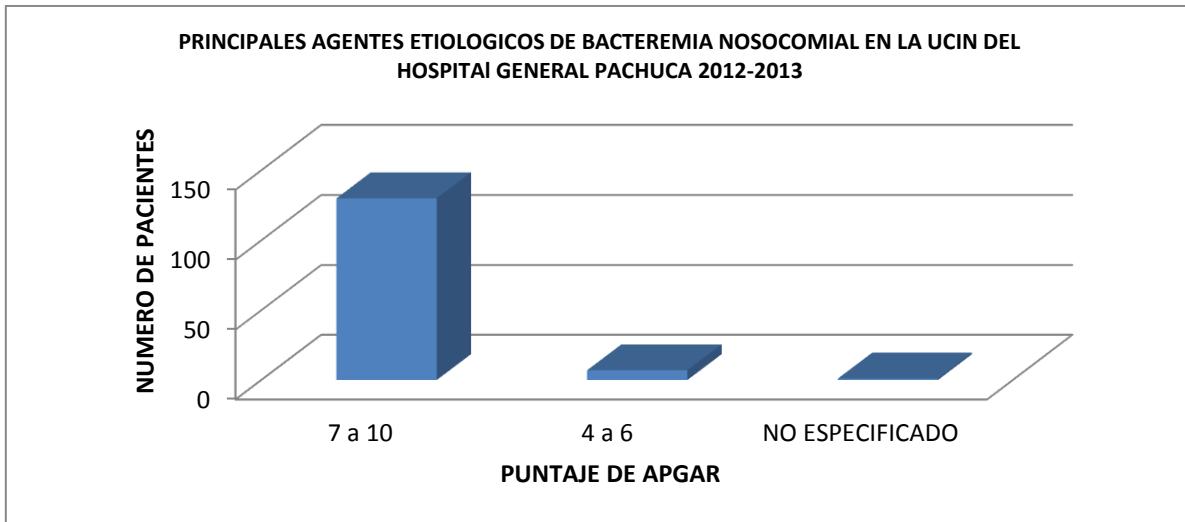


Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

APGAR.

De acuerdo a la valoración del Apgar a los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2013, en el 94% (n=130) de nuestros pacientes presentaron un puntaje de Apgar de 7 a 10 al minuto 5 en esta serie reportada. Solo un 0.7% (n=1) tuvo un Apgar inferior a 4 a los 5 minutos.

Gráfica 6.4

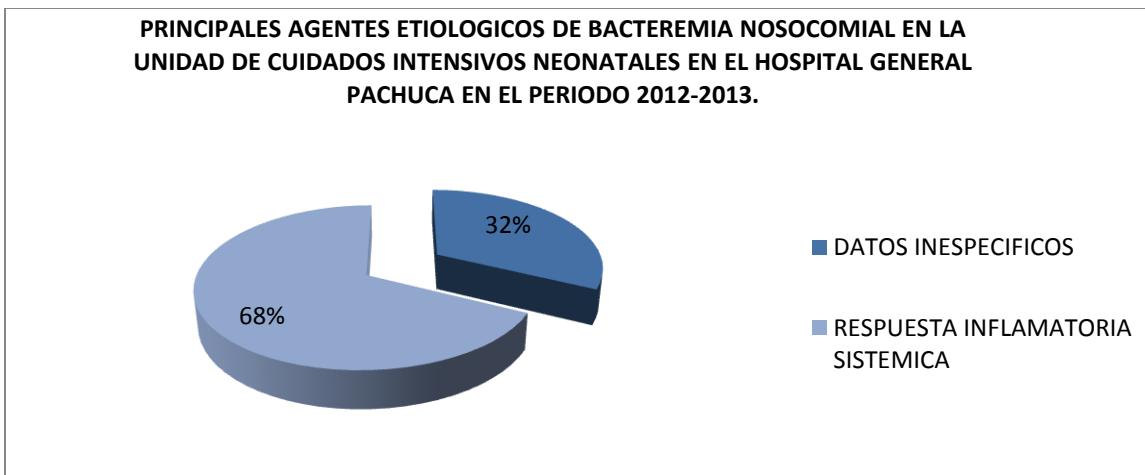


Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

DATOS CLÍNICOS.

Los datos clínicos se clasificaron como datos de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, hipotermia, taquicardia, leucocitosis, leucopenia...) y datos inespecíficos (cambios de coloración, disglicemias, hipo actividad, deterioro ventilatorio, incremento del perímetro abdominal), considerando los criterios comentados en el marco teórico.

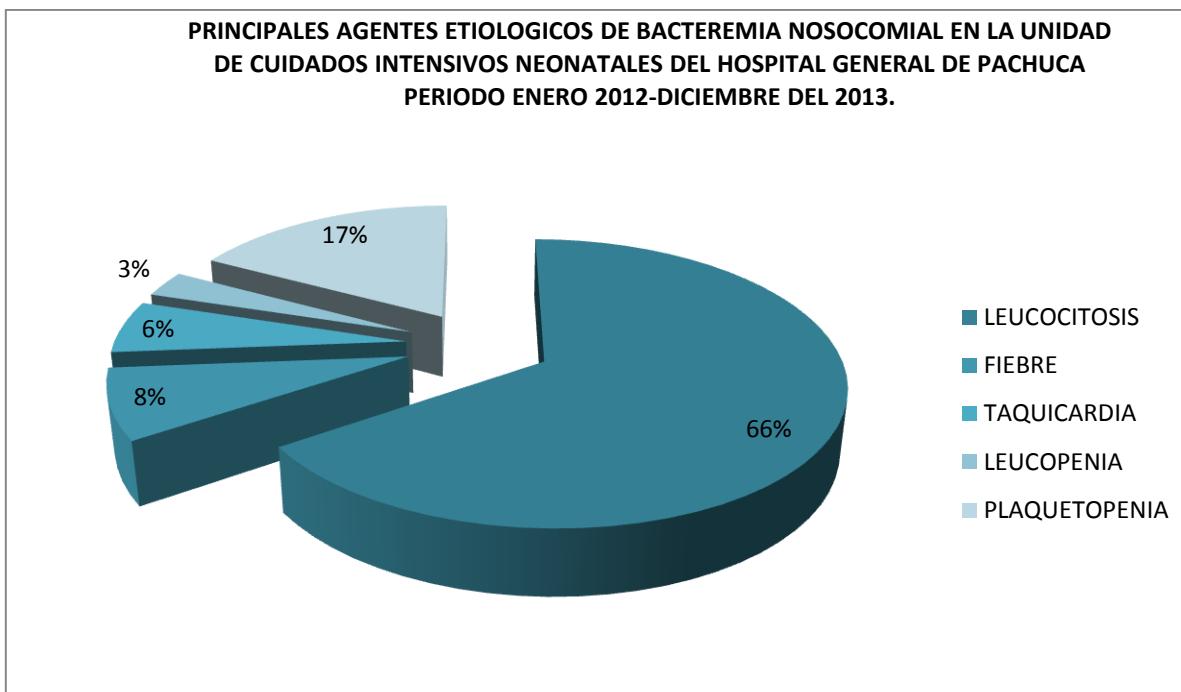
Gráfica 6.5



Fuente: Criterios clínicos de bacteremia. Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

De los pacientes que presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica; 66% presentaron leucocitosis, 8% presentaron fiebre, 3% de los pacientes se reportaron con leucopenia, y 6% con taquicardia.

Gráfica 6.6

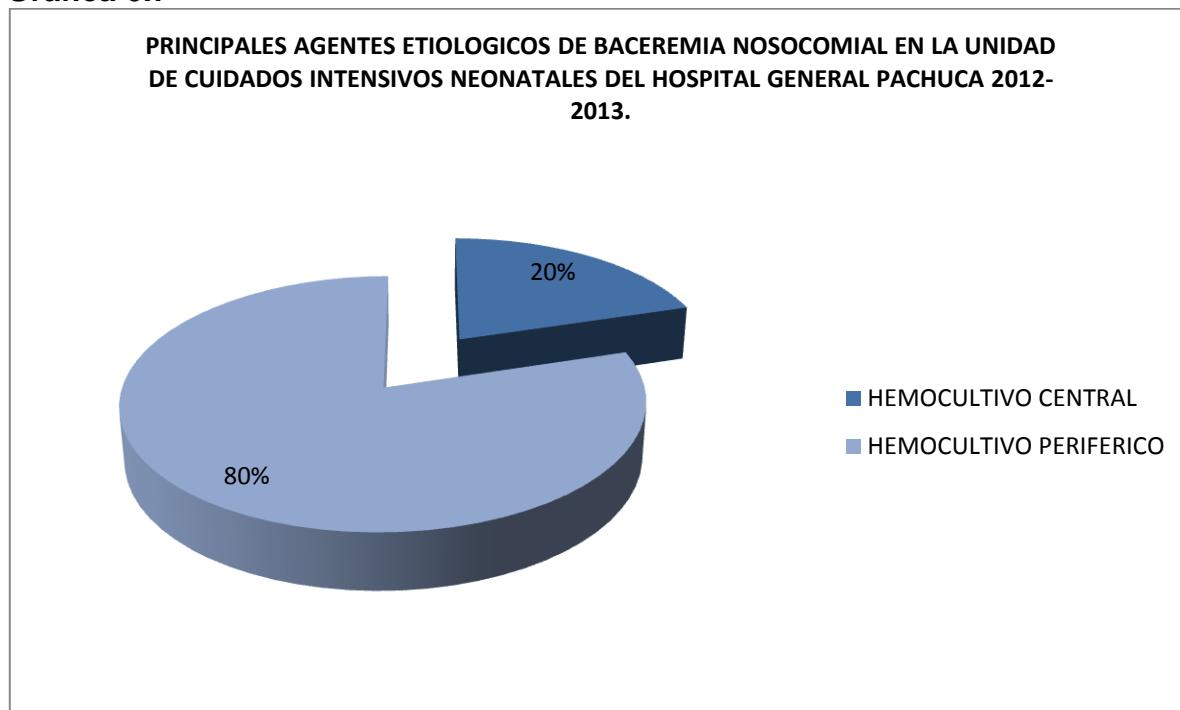


Fuente: Datos de respuesta inflamatoria sistémica. Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

TIPO DE CULTIVO REALIZADO

De los cultivos reportados, 138 fueron hemocultivos; de los cuales 110 correspondieron a hemocultivos periféricos, representando el 79.61% y 28 a hemocultivos centrales representando el 20.29%.

Gráfica 6.7

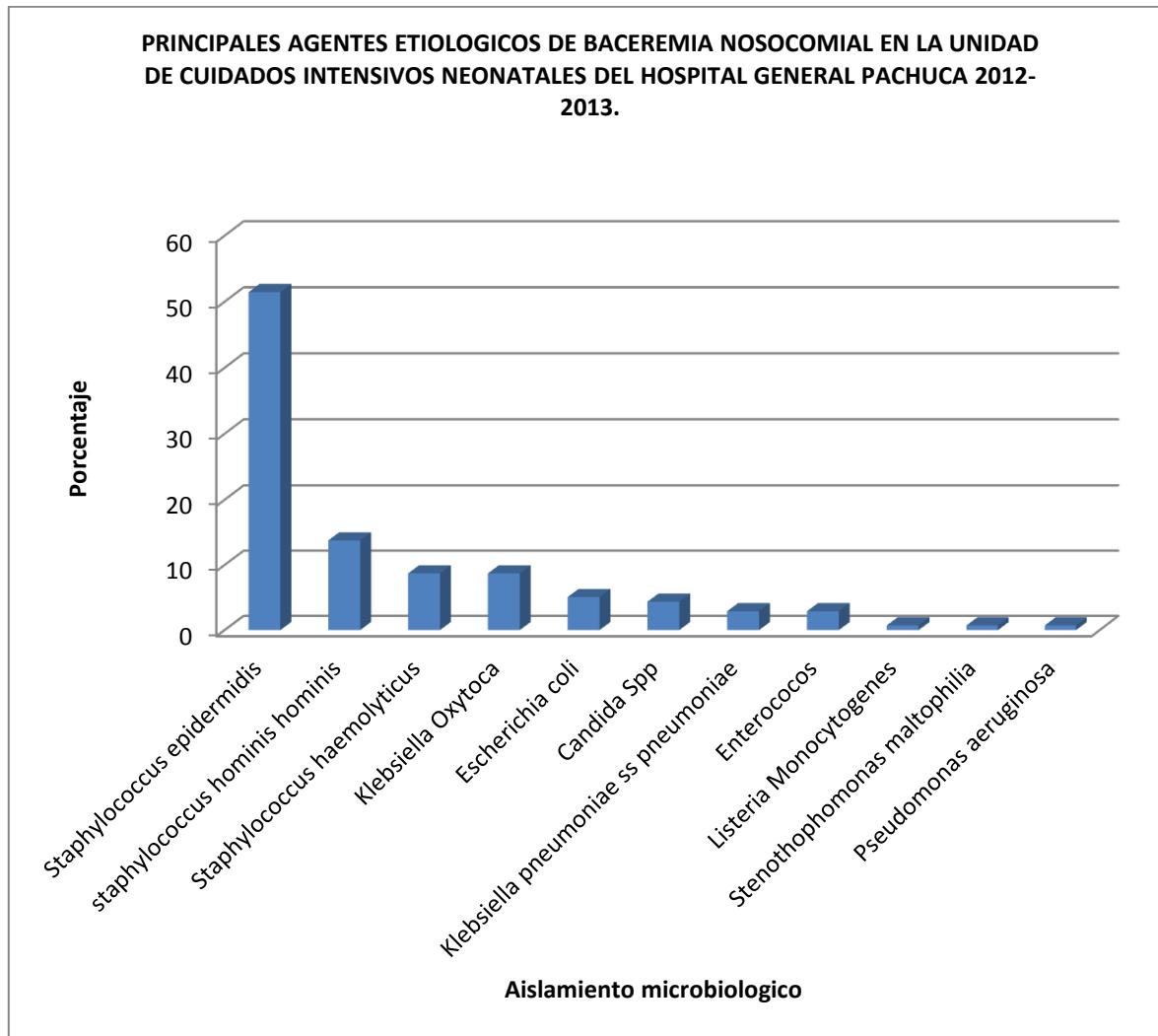


Fuente: Tipo de cultivos realizados en pacientes con bacteremia. Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS REPORTADOS.

De los hemocultivos recabados de los pacientes con bacteremia nosocomial con cultivo positivo de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General Pachuca en el periodo 2012-2013 se encontraron que de los gérmenes Gram positivos, el 51% ($n=71$) correspondieron a *Staphylococcus epidermidis* en 71 de los pacientes, en segundo lugar *Staphylococcus hominis hominis* con 13% y el tercer lugar *Staphylococcus haemolyticus* con 8.7% de los aislamientos. En cuanto a bacterias Gram negativas, se encontró que *Klebsiella oxytoca* representa el 8%, *Escherichia coli* el 5% aislándose en 7 pacientes, y en lo que se refiere a aislamiento de hongos; *Cándida albicans* se encontró en 6 pacientes representando el 6% de todos los aislamientos.

Gráfica 6.8



Fuente: Aislamiento microbiológico. Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA.

Los antibióticos reportados en los expedientes clínicos de los pacientes con bacteriemia nosocomial de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General Pachuca en el periodo 2012-2013, fueron: En el 100% de ellos se utilizó como primer esquema ampicilina en combinación con amikacina.

De acuerdo a evolución clínica, parámetros hematológicos y bioquímicos se cambió la cobertura teniendo los siguientes esquemas: Cefotaxima- dicloxacilina 112 de ellos; con un porcentaje de 81%, cefepima vancomicina en 43.4% (No = 60) de estos pacientes, 40 de ellos requirieron cobertura de amplio espectro utilizando meropenem y/o imipenem en sinergia con amikacina representando el 28.9% de nuestros pacientes.

Cuadro 6.1 Antibióticos utilizados en pacientes con bacteremia nosocomial en la UCIN del Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido Enero 2012-diciembre 2013.

ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
AMPICILINA/AMIKACINA=	138	100
CEFOTAXIMA/ DICLOXACILINA	112	81.1
CEFEPIMA/VANCOMICINA	60	43.4
IMIPENEM/MEROPENEM/AMIKACINA	40	28.9
FLUCONAZOL	7	5
ANFOTERICINA	5	3.6

Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

SUSCEPTIBILIDAD REPORTADA

Los antibióticos reportados en los expedientes clínicos de los pacientes con bacteriemia nosocomial a los cuales son sensibles los microorganismos aislados en los hemocultivos positivos tomados a los pacientes con diagnóstico de bacteremia en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General Pachuca en el periodo 2012-2013, se reportan en el siguiente cuadro:

Cuadro 6.2 Susceptibilidad antibiótica de acuerdo al microorganismo aislados en pacientes con Bacteremia Nosocomial en la UCIN del Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido Enero 2012-diciembre 2013.

AISLAMIENTOS	SUSCEPTIBILIDAD
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Linezolid/Vancomicina
<i>Staphylococcus hominis hominis</i>	Oxicilina/Linezolid/Vancomicina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Linezolid/Vancomicina
<i>Klebsiella oxytoca/ pneumoniae</i>	Meropenem/imipenem
<i>Escherichia coli</i>	Amikacina
<i>Candida Spp</i>	Anfotericina
<i>Listeria Monocytogenes</i>	Ampicilina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepima
Enterococos	Amikacina, ciprofloxacino

Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

COMPLICACIONES

Las complicaciones encontradas de los pacientes con bacteriemia nosocomial de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General Pachuca en el periodo 2012-2013, el 24% (n=34) se recuperaron sin haber presentado manifestación alguna de complicación, en el 47% (n=66) de los casos presentaron sepsis grave, el 24% (n=34) se complicaron con choque séptico, y 4 de los pacientes incluidos en el estudio fallecieron, representando el 2.9%.

Cuadro 6.3 Complicaciones de pacientes con Bacteremia Nosocomial en la UCIN del Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido Enero 2012-diciembre 2013.

COMPLICACIONES	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Ninguna	34	24.64
Sepsis Grave	66	47.83
Choque Séptico	34	24.64
Defunción	4	2.9
Total	138	100

Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

COMORBILIDADES ASOCIADAS.

De las comorbilidades encontradas de los pacientes con bacteriemia nosocomial de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General Pachuca en el periodo 2012-2013, se encontró que el más frecuente fue síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR Tipo I), en un total de 50 pacientes representando el 36%, en 42 de ellos presentaba algún grado de asfixia perinatal, 6 cursaron con cardiopatía congénita y en menor frecuencia se encontró enterocolitis necrozante (ECN), edema cerebral, síndrome de aspiración de meconio (SAM), entre otras.

Cuadro 6.4 Comorbilidades reportadas en pacientes con Bacteremia Nosocomial en la UCIN del Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido enero 2012-diciembre 2013.

COMORBILIDAD	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
SDR TIPO I	50	36.23
ASFIXIA PERINATAL	42	30.43
OTRAS	13	9.42
EDEMA/ HEMORRAGIA CEREBRAL	7	5.07
TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RN	6	4.35
ENTEROCOLITIS NECROZANTE	6	4.35
CARDIOPATIA	6	4.35
DISMORFIAS	6	4.35
SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO	2	1.45
TOTAL	138	100

Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

FACTORES ASOCIADOS PARA BACTEREMIA NOSOCOMIAL.

Los factores de riesgo asociados para bacteriemia nosocomial en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital

General Pachuca en el periodo 2012-2013, fueron las siguientes de acuerdo a los reportes:

Cuadro 6.5 Factores asociados a Bacteremia Nosocomial en la UCIN del Hospital General de Pachuca en el periodo comprendido Enero 2012-diciembre 2013.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Uso de antiácidos	138	100
Sonda orogástrica	138	100
Vía venosa central: Onfaloclisis	138	100
Onfaloclisis mas venodisección	18	13.04
Onfaloclisis mas catéter percutáneo	9	6.52
Estancia prolongada	134	97.1
NPT	119	86.23
Intubación	91	65.94
Esteroides inhalados	91	65.94
Esteroides sistémico	6	4.35
Prematurez	117	84

Fuente: Base de datos de hemocultivos positivos de enero 2012 a diciembre 2013.

VII. DISCUSIÓN.

La sepsis neonatal tardía continúa siendo un problema de salud pública en el mundo y en nuestro país con alta incidencia en nuestro medio. Los neonatólogos y pediatras enfrentan diariamente a pacientes que presentan signos y síntomas de infección en los primeros 28 días de vida, la denominación de temprana y tardía tiene como objetivo definir la posible etiología en cuanto a la participación de microorganismos en procesos infecciosos de recién nacidos³⁴.

Existe una discrepancia entre los diferentes centros de atención neonatal que manejan distintos porcentajes de participación de bacterias que se encuentran dentro de los hospitales (infecciones Asociadas a la Atención a la Salud, IAAS)⁴⁶, por lo tanto cada centro de atención debe de conocer los gérmenes intrahospitalarios, que orientan a la participación de gérmenes prevalentes de acuerdo al medio hospitalario¹³.

Nuestros hallazgos mostraron discordancia a lo reportado en la literatura con relación a la prevalencia del género ya que en nuestra serie predominó el sexo masculino a diferencia de lo reportado en otras series donde mencionan al sexo femenino¹. Sin embargo recordemos nuestro estudio es un estudio transversal donde no podemos medir factores de riesgo.

En este estudio la proporción de peso igual o inferior a 1500 grs. en relación con el total de los niños ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo estudiado fue del 39% lo que concuerda con las series reportadas que mencionan un porcentaje entre 21 -43%, considerándose una tasa de 2.7 veces mayor que los recién nacidos que nacen con mayor peso²⁰. Es además predisponente el peso inferior a 1500 para infecciones por hongos. Sague et al

encontraron que el peso al nacimiento constituía el factor independientemente más fuertemente asociado con bacteriemia nosocomial¹³. Podemos relacionar que la asociación de bacteriemia y el peso al nacimiento se debe a la serie de alteraciones inmunológicas propias del recién nacido prematuro o con bajo peso al nacimiento de carácter endógeno como son: incapacidad de los leucocitos para fagocitar, inmadurez del sistema inmune, disminución del sistema complemento y/o hipogammaglobulinemia) y de carácter exógeno (procedimientos invasivos y necesidad de estancia intrahospitalaria prolongada o mayor a 7 días)²¹.

Con relación a la edad gestacional como factor asociado a bacteriemia la mayoría de los reportes se encontraron en el 60.87% de los casos con edad gestacional entre 30 y 34 semanas de gestación, siendo un factor de riesgo más importante de acuerdo a lo reportado en la literatura cuando los RN tienen una edad gestacional \leq 32 semanas de gestación¹⁸ concordando los datos.

En esta serie el Apgar no se correlacionó con la Bacteriemia ya que la mayoría de los casos reportaron un Apgar de 7-9 (n=120, 94%) contrario a lo reportado en la literatura donde la presencia de Apgar de 3- 5 constituye uno de los factores determinantes para sepsis neonatal temprana por hipoxia tisular^{47,48}.

De acuerdo a los datos clínicos el 68% presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, pudiendo ser cualquiera de los siguientes: leucocitosis, leucopenia, fiebre, hipotermia, bandemia, entre otros, cumpliendo con los criterios clínicos para el diagnóstico de bacteremia^{11,12}.

Con relación al tipo de cultivo a diferencia de lo reportado en la literatura, el 80% se tomaron periféricos, esto tiene que ver con los accesos colocados donde los percutáneos son de difícil acceso para la toma de los mismos. Es importante la toma de hemocultivos centrales constituyendo el Gold Estándar para el diagnóstico ya que existen criterios absolutos para el retiro de los mismos y constituyen un factor pronóstico para la respuesta al tratamiento y para la vida¹⁹.

Los aislamientos microbiológicos en nuestro estudio muestran en mayor porcentaje de *Staphilococcus epidermidis* con un 51% de los reportes concordando con lo reportado en la literatura donde mencionan 59%. Es conveniente mencionar que la mortalidad por este tipo de agentes es inferior al 2%, sin embargo en pacientes con factores de riesgo para empeoramiento o mortalidad se deben considerar significativos y dar manejo de acuerdo a lo reportado en las sensibilidades, siendo el 100% de los cocobacilos Gram positivos hospitalarios son resistentes a oxacilina siendo sensibles de acuerdo al antibiograma a vancomicina y linezolid⁴⁶. Otros agentes aislados son: *Staphilococcus hominis* en segundo lugar y *Staphilococcus hemolitycus*. De las enterobacterias la más frecuente se ha presentado en brotes *Klebsiella oxytoca* lo que hace referencia a lo reportado en series previas^{7,23}.

De las complicaciones reportadas en este estudio la sepsis grave representó el 44%, lo que nos hace referencia de acuerdo a las guías de sepsis neonatal que el abordaje de los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica debe ser dentro de las primeras 6 horas para condicionar un mejor pronóstico.

Las comorbilidades o factores asociadas que en si tienen un riesgo de mortalidad inherentes a la prematuridad fueron: Síndrome de dificultad respiratoria (36%), asfixia perinatal (30%), edema o hemorragia cerebral (5%), uso de sonda orogástrica (100%), colocación de catéter umbilical (100%), así como uso de nutrición parenteral (86%). El 97% tuvo estancia intrahospitalaria prolongada²⁵. Estos factores han sido perfectamente identificados en algunos estudios de cohorte reportados y están definidos como factores que incrementan el riesgo de bacteriemia¹. El uso de antiácidos está demostrado que constituye una barrera fisicoquímica y el impedir su secreción favorece la proliferación y e invasión bacteriana^{1,23}.

VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Cada centro de atención hospitalaria debe conocer los gérmenes que se han relacionado con infecciones asociadas al cuidado de la salud, en nuestro caso, los principales agentes etiológicos de bacteriemias nosocomiales en recién nacidos. En nuestro hospital se encontró que Estafilococo epidermidis es el principal agente etiológico productor de bacteremia nosocomial, según el reporte de los hemocultivos positivos tomados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital General de Pachuca, en el periodo comprendido enero 2012 a diciembre del 2013, por lo que concluimos que no difiere de lo reportado en la literatura, ya que se ha reportado que el grupo de estafilococos, así como los organismos Gram negativos encabezan las listas de otros centros de atención hospitalaria, siendo el ESKAPE del Hospital General de Pachuca el siguiente E(2.9%), S(73%), K (11.6%), A(0%), P(0.72%), E(5%), el otro 8 % reportado lo constituyen pseudomonas, así como gérmenes atípicos para bacteremia nosocomial.

En cuanto a lo que respecta a las susceptibilidades reportadas en los hemocultivos positivos, muchos de ellos se encontraban con sobre cobertura antibiótica e inclusive sin ser dirigida al microorganismo aislado, siendo el caso donde se administró cobertura con carbapenemicos cuando la sensibilidad era reportada a meticilina.

Los factores de riesgo más importantes reportados en bacteriemias nosocomiales de los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Pachuca fueron: el peso bajo al nacer con una media de 1000 a 1500 gramos, prematurez reportada con una media de 33 semanas de edad gestacional al nacer, la estancia prolongada en el 97% de nuestros

pacientes, así como la multiinvasividad en el 100% de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

Por lo anterior y con base a lo encontrado en nuestro estudio podemos hacer las siguientes recomendaciones para mejora del servicio y rápida detección de las posibles complicaciones que pueden presentar estos pacientes:

- Tener siempre medios de cultivo disponibles así como en un futuro contar con el servicio de bacteriología para la toma y siembra adecuada de los mismos en cualquiera de los turnos, ya que las manifestaciones clínicas no son exclusivas del turno matutino que es cuando nuestro hospital cuenta con el servicio de bacteriología.

-Por el momento sería conveniente contar con una "estufa" para poder ahí colocar los medios de cultivo tomados y permitir el desarrollo de bacterias en un ambiente favorable, ya que la rentabilidad diagnóstica se ve limitada para gérmenes anaerobios, así como para hongos. Suponemos se reportó menor número de cultivos positivos a estos microorganismos debido a que no se cuenta con el medio apropiado e inclusive creemos se impidió el desarrollo bacteriano por los cambios de temperatura, volumen de la muestra, así como el medio en que debiera sembrarse, y por tal motivo muchos de estos cultivos a pesar de ser adecuadamente tomados no desarrollan crecimiento microbiológico por no tener un ambiente adecuado.

-Identificar en forma temprana factores de riesgo tanto maternos como del propio paciente que predispongan a un proceso infeccioso en nuestra población de recién nacidos.

-Contar con los antibióticos necesarios de acuerdo con los microorganismos encontrados para tener una adecuada cobertura contra los mismos y disminuir las complicaciones asociadas a los mismos.

-Limitar la multiinvasividad en los recién nacidos prematuros, sobre todo en aquellos pacientes que no lo ameriten con la finalidad de disminuir el riesgo de infección asociada a cateterismos u otras formas de invasión.

-Vigilar la aplicación y utilización de las nutriciones parenterales, así como el manejo de los catéteres centrales, ya que de no realizarse una técnica estéril correcta, constituye un medio de inoculación directa de bacterias y podría representar el principal factor de riesgo para bacteremia nosocomial así como sus posibles complicaciones.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Coto Cotallo GD, Ibáñez Fernández A, Protocolo diagnostico-terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr 2006; 46(SUPL I): 125-134.
2. Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D. Infection control in pediatrics. Lancet Infect Dis. 2008;(8):19-31.
3. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics. 1999; (103):103-109.
4. M. Espiau, et al. Incidencia de bacteriemia asociada a catéter venoso central en una unidad de cuidados intensivos. An Pediatr (Barc). 2011;75(3):188—193.
5. Singh M, Narang A, Bhakoo ON. Evaluation of a sepsis screen in the diagnosis of neonatal sepsis. Indian J Pediatr 1987;(24):39-43.
6. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO. editors. Infectious disease of the fetus and the newborn infant. 6 ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company 2006:247-295.
7. Saltigeral SP, et al. Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía: Una revisión de 10 años en el Hospital Infantil Privado. Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría. Vol XX 2007;(80):99-104.
8. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants >/=2000 grams at birth: A population based study. Pediatrics 2000; (106):256-263.
9. Segura CE, Arredondo GJ. Sepsis neonatal. Temas actuales en Infectología. México DF: Intersistemas 2000:323-335.

- 10.Orfali J. Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Revista de Pediatría Elec. [en línea] 2004;(1):24-30.
- 11.Carcillo JA. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. Crit Care Clin, 2013; (41):101-142.
- 12.Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. Crit Care Clin, 2003; (19): 413-440.
13. Norma Oficial Mexicana. Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. NOM-MEX-045-SSA-2005.
14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;(31): 1250–1256.
- 15.García JA, Valencia PF, et al. Urgencias en Pediatría. En Munguía MT, Sepsis neonatal: Panorama general. 6^a. edición. México: McGraw–Hill, 2011; 485-491.
- 16.Padrón Ruiz OM, et al. Infección relacionada a catéter venoso. Rev Esp Anestesiol Reanim. Elsevier, 2012; 201[aprox 11 pp]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.09.007>.
- 17.Asociación Española de Pediatría. Sepsis del recién nacido. España: Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico terapéuticos de Neonatología. 2008; 189-206.
- 18.Bizarro MJ, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics 2005;(116):595-602. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0552>.
- 19.Shah Birju A, Padbury JF. Neonatal sepsis: An old problem with new insights. Landes Bioscience 2014;(5): 163-171.
- 20.Martínez JA, Horcajada J.P. Sepsis y bacteriemia. Rev Esp Quimioterapia. Science, 2001; 14(3): [aprox. 3 pp]. Disponible en http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0301/rev2.html
- 21.Guía de práctica clínica. Prevención diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas a líneas vasculares. GPC-IMSS-273-13. Disponible en www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

22. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of Septic Shock in neonates. Elsevier 2010;(37):439-479.
23. Sánchez S, Sánchez I. Cultivos positivos y su relación con Sepsis Neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos en Hospital de Guadalajara, México. Hipoc Rev Med. 2011;(24):05-11.
24. Robles García MB, Díaz Arguello JJ, Jarvis WR, et al. Risk factors associated with nosocomial bacteremia in low birth weight neonates. Gac Sanit 2001; 15(2):111-117.
25. Secretaría de Salud. Egresos hospitalarios. Sector Salud (SS, IMSS, IMSS Oportunidades, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, otros) 2004-2007. Instituciones públicas mortalidad. <http://www.dgis.salud.gob.mx/>
26. <http://www.dgis.salud.gob.mx/cubos/>
27. Martínez Aguilar G, Anaya Arriaga MC, Ávila Figueroa C. Incidencia de bacteremia y neumonía nosocomial en una unidad de Pediatría. Salud Pública Mex 2001; 43(6):515-523.
28. Coronel W, Pérez C, Guerrero C, et al. Sepsis neonatal. Rev Enf Infecciosas en Pediatría 2009; 23(90): 57-68.
29. Hyde TB, Hilger TM, et al. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) of the emerging Infections Program Network. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population based surveillance in San Francisco and Atlanta. Pediatrics 2002; 110(4):690-695.
30. Macías Hernández A, et al. Pediatric primary Gram negative nosocomial bacteremia: A possible relationship with infauste contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;(17): 276-280.
31. Guevara Tovar M, Villa Guillen M. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en la ciudad de México. Tesis Neonatología. 2007
32. Rossi F, García P, et al. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004.-2007) and in vitro activity of glycylcycline tigecycline and of other antibiotics. The Brazilian Journal of Infections Diseases, 2008;(12):405-415.

33. Coronel W, Rojas MD, et al. Infecciones Nosocomiales en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev Enf Infecciosas en Pediatría 2009; 9(3) 30-39.
34. American Academy of Pediatrics. Management of neonates with suspected or Proven Early-onset Bacterial Sepsis. Polin AR: Pediatrics 2013;129(5):1005-1015.
35. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants >/=2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics. 2000;106(2 pt 1):256–263
36. Cueto M, Pascual A. El hemocultivo pediátrico: indicaciones y técnica. An Pediat Contin. 2007; 5(5): 279-282.
37. López E. Sepsis en el recién nacido. En Saez LL. Sepsis neonatal en México. Mc Graw Hill Interamericana 2002; 13(6): 516-520.
38. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism specific response in neonatal sepsis? Pediatr Int. 2009;51(2):206–210.
39. Vouloumanou EK, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2011;37 (5):747–762
40. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol. 2010;37(2):421–438.
41. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Guías de Práctica Clínica del Departamento de Neonatología. Sepsis neonatal. [Consultado octubre 2013] 2011; 1-14. Disponible en www.himfg.edu.mx/descargas/.../quiasclinicasHIM/Gmorbimortalidad.pdf
42. Coronel W, Rojas MD, et al. Sepsis neonatal. Rev Enf Infecciosas en Pediatría 2009; 13(90) 57-68.
43. Ortigosa E, et al. Infección nosocomial y estancia hospitalaria en Cuidados Intermedios Neonatales. Rev de Perinatología y Reproducción Humana. 2009;23(3): 133-140.

- 44.Norma Oficial Mexicana Que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención especializada. PROY NOM 016-SSA3-2007.
- 45.Villegas SR, et al. Diagnóstico etiológico de sepsis basado en factores de riesgo e índices hematológicos. Rev Enf Infecciosas y Microbiología. 2008;2(8): 51-59.
- 46.Rice, et al. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE Phathogens. The University of Chicago Press. 2010:31(1):7-10.
- 47.Augusto Sola. Cuidado y valoración del recién nacido. Edimed. 2011. 3 (2): 1005-1010pp.
- 48.Treviño et al. Pediatría. Clasificación del recién nacido. Mc Graw Hill. 2009;2: 267-274.