



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

**“PATRONES DE RESISTENCIA MICROBIANA DE INFECCIONES
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD HOSPITALIZADAS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO”**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA**

**PRESENTA:
Dra. Ilse García Piña**

**Asesor clínico del estudio:
Dra. Rosalía Jarillo Mendía**

**Asesor metodológico del estudio:
Dr. Alberto Vizueth Martínez**

Pachuca de Soto, Enero 2017

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

**“PATRONES DE RESISTENCIA MICROBIANA DE INFECCIONES
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD HOSPITALIZADAS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
HIDALGO”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
MEDICA, QUE SUSTENTA COMO MEDICO CIRUJANO

ILSE GARCIA PIÑA

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, ENERO 2017

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. JOSE MARIA BUSTO VILLAREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA UAEH

M. C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA
DEL ICSa

M. C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ARTURO OROZCO FABRE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA.ROSALIA JARILLO MENDIA
INFECTOLOGA PEDIATRA, ASESORA DE TESIS

DR. ALBERTO VIZUETH MARTINEZ
MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA
ASESOR METODOLOGICO

DRA ALICIA HERNANDEZ JIMENEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
CATEDRATICA TITULAR DEL PROGRAMA

DEDICATORIA:

A mis padres por ser mi mayor ejemplo, por su apoyo en cada momento, sus consejos y su sobre todo por su amor incondicional

A mis hermanas por estar siempre a mi lado y darme la fuerza necesaria para seguir adelante

A mis sobrinas Sofía y Valeria que son mi motor y mi fuente de inspiración para ser mejor cada día

A mis amigas y compañeras de vida, Salem, Karen y Lorena por acompañarme en este camino y hacerlo más liviano y divertido

A mis maestros por la paciencia, cariño y dedicación demostrada en pro de mi aprendizaje

A mis pacientes y sus padres, por el aprendizaje invaluable al poner su vida en mis manos

INDICE

Introducción.....	7
Justificación.....	8
Marco teórico.....	9
Metodología.....	18
Resultados.....	20
Discusión.....	25
Bibliografía.....	26

Resumen

Tesis profesional presentada por Dra. Ilse García Piña como requisito para obtener el título de Especialista en Pediatría. La Sepsis neonatal es una patología frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales a nivel mundial. En el Hospital del Niño DIF Hidalgo constituye la primera causa de ingreso hospitalario. En algunos casos es imposible documentar el foco infeccioso, en algunos otros se logra identificar el foco infeccioso siendo los más frecuentes la neumonía, infección del tracto urinario e infecciones del sistema nervioso central. En los últimos años se ha producido un uso indiscriminado de estudios de laboratorio y abuso en el uso de antimicrobianos pudiendo generarse resistencias bacterianas que originarían fracaso a los tratamientos de primera línea y que incrementarían los costos de hospitalización y días de estancia hospitalaria. El objetivo de este trabajo es identificar los agentes causales más frecuentes de Sepsis en el recién nacido en nuestra unidad hospitalaria, así como los patrones de resistencia bacteriana lo cual pudiera orientarnos para iniciar el tratamiento antimicrobiano basándonos en nuestro perfil epidemiológico y dar pie a la realización de guías de práctica clínica internas. Se encontró que la patología infecciosa más frecuente fue la neumonía seguido de infecciones del tracto urinario, y las menos frecuentes fueron infecciones de piel y tejidos blandos. Los agentes causales más comunes fueron los gram negativos. De todos los aislamientos bacterianos significativos no se encontraron bacterias multiresistentes. Todas las cepas asociadas a Sepsis en el Hospital del Niño DIF fueron reportadas por antibiograma multisensibles por lo que se puede concluir que se puede utilizar con seguridad en nuestra unidad el esquema antibiótico de primera línea para Sepsis neonatal.

Palabras clave: Sepsis neonatal, UCIN, UTIN, Resistencia bacteriana.

TITULO:

**“PATRONES DE RESISTENCIA MICROBIANA DE
INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD
HOSPITALIZADAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DEL NIÑO
DIF HIDALGO”**

INTRODUCCION

Antecedentes:

Los antibióticos han ayudado a transformar muchas patologías que alguna vez fueron mortales, en problemas controlables de salud, especialmente en los países desarrollados. Sin embargo, en los países en vía de desarrollo y en los países subdesarrollados, casi la mitad (47%) de las muertes de menores de cinco años, es atribuida a las infecciones respiratorias, gastrointestinales y a la sepsis neonatal, a pesar de que podrían ser prevenidas y tratadas. Es así que desde su descubrimiento, hace más de ocho décadas, los antibióticos fueron vistos como "balas mágicas" que cambiarían radicalmente el tratamiento de la enfermedad infecciosa, desde entonces han tenido éxito en la reducción y prevención de la muerte por enfermedades infecciosas.

Durante la Segunda Guerra Mundial, a partir del ingreso de la penicilina en el uso clínico, numerosos antibióticos nuevos fueron desarrollados. Los antibióticos salvaron millones de vidas y las infecciones bacterianas dejaron de ser una amenaza para el ser humano. Y es en los años 80 el auge de la utilización masiva de cefalosporinas y aminoglucósidos propiciando el desarrollo de resistencias y con frecuencia el fenómeno de tolerancia lo que supone que, para conseguir un efecto bactericida, se debe asociar un inhibidor de la pared (penicilinas o glucopéptidos) con los aminoglucósidos.

Cuando hablamos de la habilidad de las bacterias de alterarse a sí mismas en una variedad de ingeniosas formas para sobrevivir a la presencia de concentraciones de antibióticos que deberían matarlas normalmente; nos referimos a resistencia a los antibióticos. De tal manera que dichas bacterias tienen varios mecanismos para hacer esto: pueden prevenir que el antibiótico entre a la célula, producir enzimas que destruyen el antibiótico, alterar su estructura de modo que el antibiótico no se adhiera a ellas o lanzar al antibiótico fuera de la célula bacteriana.

Datos estadísticos de los países subdesarrollados y en vías de desarrollo indican que la falta de acceso a antibióticos efectivos, donde los medicamentos esenciales son más necesarios, ocasiona que el 70% de las infecciones neonatales adquiridas en los hospitales podrían no ser tratadas exitosamente con el régimen de tratamiento recomendado empíricamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aún en los países de altos ingresos, donde los antibióticos más nuevos están disponibles y asequibles, las consecuencias de la resistencia a los antibióticos se están volviendo claramente visibles.

Por otro lado, la OMS estima que más de la mitad de los medicamentos son prescritos, dispensados o vendidos inapropiadamente y la mitad de todos los pacientes fallan en tomar tales medicamentos correctamente.

Las indicaciones médicas incorrectas así como el uso indebido de agentes antimicrobianos, administración, ruta, dosis y duración del tratamiento son también factores de riesgo para crear resistencia.

La paradoja es que a pesar del crecimiento de los problemas de resistencia a los antibióticos, hay una alarmante tendencia a la baja en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Esto conlleva a que los clínicos estén ahora enfrentando una situación en la que la probabilidad de éxito de los tratamientos empíricos con antibióticos sea reducida significativamente y donde los pacientes están algunas veces infectados con bacterias resistentes a todos los antibióticos disponibles, lo que significaría que los tratamientos médicos deberán regresar a la "era pre antibiótica".

Justificación:

El uso irracional de los antimicrobianos ha producido una alta tasa de resistencia a los mismos, prolongando la estancia hospitalaria de los pacientes, aumentando los costos de estancia, entorpeciendo la resolución de la enfermedad, exponiendo al paciente a efectos adversos innecesarios de los antibióticos y procedimientos invasivos diagnósticos.

La Sepsis neonatal es un problema de salud pública ya que implica la necesidad de hospitalización de los recién nacidos para cobertura antimicrobiana intravenosa. En los últimos años se ha hecho un uso irracional de antibióticos lo que ha propiciado la aparición de resistencias bacterianas que en el ámbito médico se ha visto reflejado en la necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro para patologías adquiridas en la comunidad.

Es importante realizar un diagnóstico clínico adecuado con la finalidad de solicitar la menor cantidad de estudios complementarios que sustenten nuestro diagnóstico y utilizar siempre de primera intención antibióticos de primera línea basados en evidencia en guías de práctica clínica ya existentes

Planteamiento del problema:

En el Hospital del Niño DIF Hidalgo la Sepsis neonatal es un importante motivo de ingreso hospitalario a la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales. La estancia hospitalaria varía en relación directa a los días de tratamiento antimicrobiano.

Hipótesis:

Se cree que la resistencia a la aparición de resistencias bacterianas es una de las principales causas del fracaso terapéutico a los tratamientos de primera línea

Objetivo:

El objetivo de este estudio es identificar los gérmenes más comunes causantes de Sepsis en el recién nacido y comprobar si existe o no resistencia bacteriana a los antibióticos de primera línea en el hospital del Niño DIF con la finalidad de identificarlos y en base a esto iniciar un tratamiento confiable acorde a nuestros resultados lo cual podría dar pie en un futuro a la realización de guías de práctica clínica para el manejo de Sepsis neonatal.

MARCO TEÓRICO:

RESISTENCIA BACTERIANA

Es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

Se define como la capacidad natural o adquirida de una bacteria de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico. Desde el inicio mismo de la era antibiótica (aparición de la penicilina) se ha descrito el fenómeno de la resistencia, se destaca en los años sesenta la aparición de la resistencia a la metilina y posteriormente diversos mecanismos de resistencia a los betalactámicos (betalactamasas de espectro extendido, neumococo resistente a la penicilina) y a vancomicina (*Enterococcus* vancomicina resistente, *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina) y la descripción de los diversos mecanismos de resistencia a las quinolonas dentro de los que se destacan los mecanismos de eflujo.

En la clínica resulta en la imposibilidad de realizar el control de la infección y la erradicación del agente patógeno causal, con el consiguiente aumento en la mortalidad por enfermedades infecciosas; y en el laboratorio se expresa como un incremento significativo en la concentración mínima (CIM) para inhibir el crecimiento del microorganismo en el antibiograma.

La aparición de resistencia se produce por dos factores fundamentales:

Existencia de genes determinantes de la aparición de un mecanismo de resistencia, que pueden ser transferidos entre células bacterianas de una misma cepa o varias diferentes, convirtiendo la resistencia en un fenómeno transferible.

El uso amplio de antibióticos que ejercen una presión de selección que favorece la supervivencia de cepas que portan y expresan genes determinantes de resistencia.

La Resistencia puede, en consecuencia originarse en mutaciones al azar de genes localizados en los cromosomas o en sitios extracromosómicos como los plásmidos, que confieren resistencia (es decir un fenómeno primario no relacionado con el uso previo de un antibiótico), o como consecuencia del uso repetitivo y extendido de un determinado compuesto.

Las mutaciones pueden ser sólo cambios microevolutivos, es decir que comprometen un par de nucleótidos en la estructura del DNA, mientras que los macroevolutivos involucran grandes segmentos del mismo incluyendo inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones y transposiciones. Es decir que pueden existir mutaciones de genes preexistentes o adquisición de nuevos genes.

Los plásmidos son secuencias de DNA circular, autónomas, de 10.000 a 40.000 pares de bases. Pueden experimentar autorreplicación y portan genes relacionados con la virulencia y la resistencia. La transferencia de material genético entre plásmidos o entre un plásmido y un cromosoma se realiza a través de elementos génicos denominados transposones.

Los transposones poseen un sistema autónomo que promueve la recombinación aleatoria de secuencias no homólogas de DNA y produce rearrreglos cromosómicos. Son incapaces de replicarse autónomamente y por lo tanto deben localizarse en estructuras con capacidad de replicación como cromosomas y plásmidos.

Algunos transposones denominados conjugativos pueden movilizarse entre cromosomas heterólogos sin requerir de plásmidos en el proceso. Se denomina transposición al mecanismo por el cual el transposón replica en el cromosoma o plásmido donante y se inserta en el cromosoma o plásmido receptor. Esto conduce a la dispersión de genes de resistencia y a la generalización las bacterias patógenas.

Mecanismos de Resistencia

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico. Se conoce como resistencia natural a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*, a las bencilpenicilinas y al trimetoprim-sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina.

La resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones). En el primero se dan casos tales como la transformación de una β -lactamasa en una β -lactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo.

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos que pueden ocurrir simultáneamente, por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, siendo éstos:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Destrucción e inactivación del antibiótico

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de β -lactamasa, β -lactamasa de amplio espectro, eritromicina esterasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloranfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Los antibióticos, β -lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La β -lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo.

Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush.

Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en:

- Localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Exposición genética (constitutiva o inducida).
- Producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

- Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpenicilinas y cefaloridina.
- Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2) la tipo A producida por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias (TEM-1, SMV-1) éstas últimas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente) de alta importancia pues codifican la β -lactamasa de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monolactámicos.
- Carbecilinasas que hidrolizan penicilina.
- β -lactamasas de espectro extendido.
- Oximino β -lactamasa diferentes a las β -lactamasas de espectro extendido.

- Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalac-támicos y son resistentes a la inhibición del clavulanato.
- Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas en plásmidos; entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la acetiltransferasa (AAC), fosfatidiltransferasa (APH) y adeniltransferasa (ANT o AAD). Cuando un aminoglucósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas.

El mecanismo de resistencia a eritromicina es común a lincosamidas y estreptograminas (grupo MLS). La producción de eritromicinaesterasas, cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Se han descrito Estearasa I y II confinadas a Gram negativos. La modificación del cloranfenicol la realiza una enzima intracelular, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), existente tanto en Gram positivos como en Gram negativos. Esta enzima acetila los dos grupos hidroxilo y previene la unión del cloranfenicol al ribosoma 50S.

Barreras de permeabilidad

Componentes básicos:

La estructura de la membrana externa de la bacteria.

Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.

Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula.

Mecanismos de resistencia:

- Entrada disminuida:
- Permeabilidad de la membrana externa: Claramente definida en los microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.
- Permeabilidad de la membrana interna: Consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.
- Porinas: Canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratiamarcescens*, *E. Coli* y *Pseudomonasaeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.
- Flujo activo: Debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloranfenicol y b-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

Alteración del sitio blanco

En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dados que es esta enzima su sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gémenes como *Pseudomonasaeruginosa*, *Citrobacterfreundii*, *EscherichiaColi* y *Staphylococcusaureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican para las topoisomerasas II y IV. Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos.

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidropteorato y dihidrofolatoreductasa. La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo: la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo de resistencia de *S. aureus*, *Bacteroidesfragilis* y *Clostridiumperfringens* a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. El mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S. Cabe destacar en este punto los mecanismos de metilino resistencia por producción de una proteína ligadora de penicilina (PBP), la resistencia a penicilina por *S. pneumoniae*, la resistencia a glicopéptidos por *S. aureus*.

Resumen de los sitios blanco de acción para los antimicrobianos...

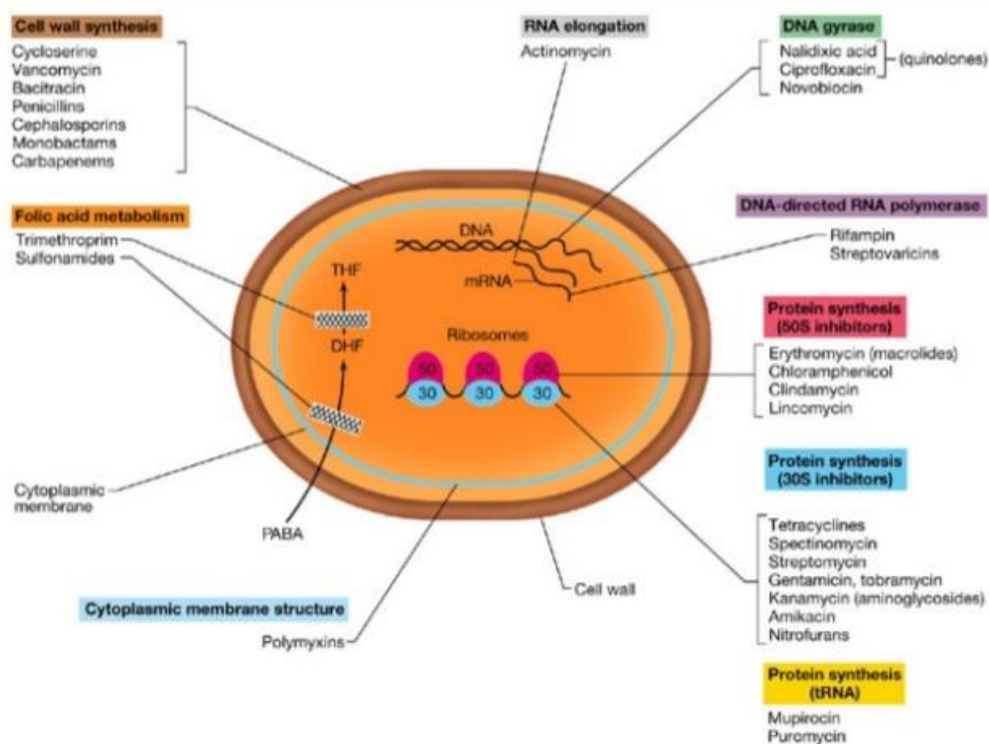


FIGURA 1: Sitios de acción de los antimicrobianos

Antibiograma

La selección apropiada y uso de un agente antimicrobiano están basados en las características del organismo etiológico y en el patrón de susceptibilidad, el huésped y el fármaco. Los antibiogramas son reportes de test de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos y están indicados para cultivos bacterianos clínicamente relevantes (por ejemplo: fluidos normalmente estériles o sitios clínicamente infectados) cuando la susceptibilidad no puede ser precedida.

Métodos de Detección de Susceptibilidad Antimicrobiana:

- Método de Microdilución en Caldo:

La concentración Inhibitoria Mínima (CIM) está definida como la más baja concentración de un agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. Es un método cuantitativo que utiliza diluciones dobles seriadas del antimicrobiano y se expresa el resultado en $\mu\text{g/mL}$.

- Método de Difusión en Disco:

El método de difusión en disco está basado en la presencia o ausencia de una zona de Inhibición de crecimiento, que se mide en milímetros. La interpretación de la prueba está basada en la correlación entre el diámetro de la zona de inhibición (mm) con la CIM ($\mu\text{g/mL}$) para cada antimicrobiano y microorganismo.

- Método de Agar Dilución:

Se usa para determinar la susceptibilidad antimicrobiana, incorpora el antimicrobiano dentro del agar y cada placa contiene una concentración diferente de antimicrobiano. La suspensión de la bacteria se ajusta al estándar de turbidez 0.5 McFarland y se hace una dilución para que la concentración final del inóculo sea de 104 UFC. Este método es recomendado para microorganismos exigentes como *N. gonorrhoeae*.

- Método E test:

La prueba E test determina la susceptibilidad de forma cuantitativa, se basa en el uso de unas tiras o "epsilómetros" (AB Biodisk, Sweden) las cuales contienen un gradiente exponencial continuo de antibiótico y una escala interpretativa. El gradiente de antibiótico cubre un amplio rango de concentraciones correspondientes aproximadamente a 15 diluciones dobles de CIM. Estas concentraciones están diseñadas para corresponder con los puntos de corte correspondientes a cada antimicrobiano. El procedimiento es exactamente igual al usado en el método de difusión en disco pero en vez de observar una zona circular de inhibición, se observa una zona elíptica. La CIM del antibiótico se determina en el punto donde la elipse de crecimiento bacteriano intercepta la escala de concentración de la tira.

- Métodos Comerciales:

Los métodos comerciales frecuentemente utilizan puntos de corte o diluciones en concentraciones específicas que permiten diferenciar entre las categorías de interpretación. Cuando los sistemas comerciales son usados se deben seguir las recomendaciones de la manufactura en cuanto a almacenamiento, inoculación, incubación y interpretación. De acuerdo a la FDA la tasa aceptable de errores mayores es menor de 1.5% y de errores muy mayores es menor de 3% de los aislamientos.

Indicaciones para las pruebas de susceptibilidad

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana están indicadas para cualquier organismo que esté implicado en un proceso infeccioso y en el cual se requiera una terapia antimicrobiana; con mayor frecuencia se realizan en aquellos organismos que pertenecen a una especie capaz de presentar resistencia a los agentes antimicrobianos de primera línea más utilizados y que tengan estandarizados los criterios de interpretación. Es importante que estos aislamientos clínicos sean recuperados de muestras tomadas adecuadamente.

Las pruebas de susceptibilidad no están indicadas cuando la infección es debida a un microorganismo del cual se conoce su susceptibilidad a cierto fármaco (ej. La susceptibilidad de *S. pyogenes* a penicilina). Aislamiento de *S. pyogenes* proveniente de pacientes alérgicos a la penicilina, las pruebas de susceptibilidad a eritromicina u otro macrólido están indicadas para detectar resistencia a estos antibióticos. Sin embargo cuando la naturaleza de la infección no es clara y en la muestra se observa mezcla de diferentes microorganismos o flora normal, las pruebas de susceptibilidad no están indicadas ya que pueden generar un uso inapropiado de un antibiótico.

Criterios de Interpretación de las Pruebas de Susceptibilidad:

Estos criterios están basados en la respuesta in vitro de un microorganismo a un agente antimicrobiano con niveles alcanzados en sangre o tejidos del antimicrobiano dosificado. Los puntos de corte y su interpretación se generan teniendo en cuenta los criterios microbiológicos, criterios de farmacocinética/farmacodinamia y clínicos. Los siguientes son los criterios de interpretación actualmente sugeridos:

- Susceptible: Cuando el microorganismo es inhibido por las concentraciones alcanzadas por el agente antimicrobiano cuando la dosis recomendada es usada para el sitio de la infección.
- Intermedia: Cuando el microorganismo presenta una CIM del agente antimicrobiano cercano a los niveles de antibiótico usualmente alcanzados en sangre o tejidos y para los cuales la respuesta puede ser más baja que para los aislamientos susceptibles. La categoría intermedia implica la eficacia clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco es concentrado fisiológicamente o cuando se puede utilizar una dosis más alta de lo normal.
- Resistente: Cuando el aislamiento no es inhibido por las concentraciones séricas del antimicrobiano normalmente alcanzadas a dosis normales.
- No susceptible: Cuando el microorganismo solamente tiene la categoría de interpretación de susceptible, debido a la ausencia o rara ocurrencia de resistencia.

Los aislamientos que tienen CIM por encima o un diámetro de la zona debajo de los valores indicados para el punto de corte como susceptible, puede ser reportado "no susceptible". Un aislamiento que es interpretado como no susceptible no significa que tenga un mecanismo de resistencia. Es posible que los aislamientos con una CIM en el punto de corte de susceptible, carezcan de mecanismo de resistencia y se pueden encontrar dentro de las cepas del tipo salvaje.

Para aislamientos que se encuentran en esta categoría de "no susceptible la identificación y susceptibilidad antimicrobiana puede realizarse.

USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS

Indudablemente el uso racional de los antimicrobianos es la herramienta fundamental para evitar entrar en la época post-antibiótica. La resistencia a los antimicrobianos un problema que genera preocupación internacional. Las tres organizaciones internacionales que tienen responsabilidades sobre este tema, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han mostrado, reiteradamente, su interés en el tema y han producido documentos aportando recomendaciones para la utilización adecuada de este tipo de fármacos.

Estas organizaciones, hasta la fecha han coincidido en una serie de recomendaciones, reflejadas en publicaciones que abarcan las siguientes áreas:

- Responsabilidad de las autoridades regulatorias y otras con poder de decisión.
- Calidad de manufactura.
- Marketing, distribución y ventas de este tipo de productos.
- Agentes promotores del crecimiento.
- Monitorización de resistencia y utilización de antimicrobianos.
- Uso prudente de antimicrobianos.
- Uso profiláctico de antimicrobianos.
- Entrenamiento y educación.
- Investigación.

Además de la organización de grupos de trabajo, publicación de documentos y difusión de material bibliográfico para conocimiento de técnicos y público en general, estas organizaciones internacionales siguen adelante con su política de aportar soluciones a este tema, que es una preocupación mundial Solórzano Armando, et al, 2008, Sensibilidad y Resistencia, vigilancia antibiótica.

La terapéutica racional es un terreno dinámico, en que el avance del conocimiento va volviendo obsoletas las viejas recetas quimioterápicas. Clásicamente, se ha medicado con antibióticos siguiendo planes de administración o regímenes de dosificación, que permitían mantener concentraciones de droga en plasma y tejidos en forma continuada, durante un período suficiente para la total curación de la dolencia.

La curación se obtiene por muerte bacteriana de una gran parte de la población y eliminación de los miembros sobrevivientes por activa participación del organismo. De allí que sea tan importante el estado de inmunocompetencia del paciente para la curación. Pacientes inmunodeprimidos necesitan especial cuidado, dado que los quimioterápicos, en este caso, actúan sin la ayuda de las defensas del organismo. Hay una serie de consideraciones importantes que hacer para la cabal comprensión de este tema.

Consecuencias del uso incorrecto de los medicamentos:

El uso incorrecto de los medicamentos ocurre en todos los países, es nocivo para los pacientes y constituye un desperdicio de recursos. Entre sus consecuencias se encuentran:

- Resistencia a los antimicrobianos: El uso excesivo de antibióticos aumenta la resistencia a los antimicrobianos y el número de medicamentos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas. Muchos procedimientos quirúrgicos y los tratamientos antineoplásicos no son posibles sin antibióticos para luchar contra las infecciones. La resistencia prolonga las enfermedades y las estancias hospitalarias, y puede llegar a causar la muerte; su costo es de US\$ 4–5 mil millones al año en los Estados Unidos de América, y de € 9 mil millones al año en Europa.

- Reacciones adversas a los medicamentos y los errores de medicación: Las reacciones adversas a los medicamentos originadas por su uso erróneo o por reacciones alérgicas pueden ser causa de enfermedad, sufrimiento y muerte.

Se calcula que las reacciones adversas a los medicamentos cuestan millones de dólares al año. El desperdicio de recursos: Un 10 a 40% de los presupuestos sanitarios nacionales se gasta en medicamentos. La compra de medicamentos directamente por el usuario puede causar graves dificultades económicas a los pacientes y a sus familias. Si los medicamentos no se prescriben y usan adecuadamente, se desperdician miles de millones de dólares de fondos públicos y personales. La pérdida de confianza del paciente:

El uso excesivo de medicamentos escasos contribuye a menudo al agotamiento de existencias y al aumento de los precios hasta niveles inasequibles, lo cual merma la confianza del paciente. Los malos resultados sanitarios debidos al uso inadecuado de los medicamentos también pueden reducir la confianza.

Factores que contribuyen al uso incorrecto de los medicamentos

- Falta de conocimientos teóricos y prácticos: Las dudas sobre el diagnóstico, la falta de conocimientos de los prescriptores sobre los enfoques diagnósticos óptimos, la inexistencia de información independiente, como pueden ser las directrices clínicas, y de oportunidades para efectuar un seguimiento de los pacientes o el temor a posibles pleitos son factores que contribuyen a la prescripción y dispensación inadecuadas de los medicamentos. Promoción de los medicamentos inapropiada y contraria a la ética por parte de las empresas farmacéuticas: La mayoría de los prescriptores obtienen la información sobre los medicamentos de las empresas farmacéuticas, y no de fuentes independientes, como las directrices clínicas. Esto puede conducir a menudo al uso excesivo. En algunos países está permitida la publicidad de medicamentos que necesitan receta dirigida directamente al consumidor, lo cual puede llevar a los pacientes a presionar a los médicos pidiéndoles medicamentos innecesarios.
- Beneficios de la venta de medicamentos: En muchos países los minoristas prescriben y venden medicamentos sin necesidad de receta. Cuanto más vendan mayores serán sus ingresos, lo cual conduce al consumo excesivo de medicamentos, y en particular de los más caros. Disponibilidad de medicamentos sin restricciones: En muchos países la prescripción de medicamentos como los antibióticos se hace libremente, sin necesidad de receta. Esto conduce al consumo excesivo, a la automedicación inapropiada y a la inobservancia de los regímenes posológicos.
- Sobrecarga de trabajo del personal sanitario: Muchos prescriptores apenas tienen tiempo para dedicar a cada paciente, lo cual puede estar en el origen de diagnósticos y tratamientos deficientes. En esas circunstancias, se basan en hábitos de prescripción porque no tienen tiempo para actualizar sus conocimientos sobre los medicamentos. Medicamentos inasequibles: En lugares donde los medicamentos son inasequibles, los pacientes pueden no comprar las cantidades necesarias para un tratamiento completo o no comprar ningún medicamento en absoluto. En lugar de ello pueden buscar alternativas como los medicamentos de calidad no garantizada adquiridos a través de Internet u otras fuentes, o los medicamentos que han sido prescritos a sus familiares o amigos. Inexistencia de políticas farmacéuticas nacionales coordinadas: Las políticas básicas recomendadas por la OMS para garantizar el uso apropiado de los medicamentos solo se aplican en menos de la mitad de los países. Dichas políticas incluyen medidas e infraestructuras apropiadas para monitorizar y reglamentar el uso de los medicamentos, y para capacitar y supervisar a los profesionales sanitarios que realizan las prescripciones.

Medidas para mejorar el uso racional de los medicamentos:

La OMS asesora a los países para que ejecuten programas nacionales de fomento del uso racional de los medicamentos mediante estructuras y medidas de política, información y educación, tales como:

Creación de organismos nacionales que coordinen las políticas sobre el uso de los medicamentos y hagan un seguimiento de sus repercusiones. Formulación de directrices clínicas basadas en datos probatorios destinadas a la capacitación, supervisión y apoyo a la toma de decisiones relacionadas con los medicamentos. Elaboración de listas de medicamentos esenciales para ser utilizadas en la adquisición de medicamentos y los reembolsos de los seguros.

Creación de comités distritales y hospitalarios de medicamentos y tratamientos que apliquen intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos y efectúen un seguimiento de sus efectos.

Inclusión en los estudios universitarios de cursos de farmacoterapia basados en problemas concretos. Inclusión de la formación médica continua como requisito para ejercer la profesión; Oferta de información pública independiente y no sesgada sobre los medicamentos, tanto para el personal sanitario como para los consumidores.

Fomento de la educación de la población en materia de medicamentos.

Eliminación de los incentivos económicos que facilitan la prescripción incorrecta, como la venta de medicamentos con ánimo de lucro por parte de los prescriptores, que ven así aumentados sus ingresos.

Formulación de reglamentaciones que garanticen que las actividades de promoción se ajustan a criterios éticos.

Financiación suficiente para garantizar la disponibilidad de medicamentos y personal sanitario. La estrategia más eficaz para mejorar el uso de los medicamentos en la atención primaria en los países en desarrollo consiste en una combinación de la formación y la supervisión del personal sanitario, la educación de los consumidores y el suministro de medicamentos apropiados en cantidades suficientes. Separadamente, todas estas intervenciones tienen un impacto reducido.

METODOLOGÍA:

Diseño del Estudio:

El presente proyecto de investigación es descriptivo, observacional, retrospectivo analítico en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo, en un período comprendido de Julio 2013 a Julio 2016 con el objetivo de determinar los Patrones de Resistencia Bacteriana de los microorganismos más comúnmente aislados, mediante el análisis de cultivos de sangre, LCR, orina y secreciones en pacientes hospitalizados en este periodo de tiempo en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales.

Población Blanco:

Todos los pacientes con infección adquirida en la comunidad y que se encuentren hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo comprendido entre Julio 2013 a Julio 2016

Criterios de Inclusión:

Paciente infectado de adquisición comunitaria con cultivo positivo significativo (sangre, orina, LCR, secreciones) realizados en el período Julio 2013 a Julio 2016 en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con infecciones nosocomiales hospitalizados en UCIN del HNDIF Hidalgo
- Cultivos positivos no significativos (contaminantes)
- Cultivos tomados con técnicas inadecuadas.
- No disponibilidad de expediente clínico electrónico (Histoclin)
- Registros inadecuados de cultivos en expedientes
- Pacientes en hospitalizados en otras áreas del Hospital del Niño DIF Hidalgo

Criterios de Eliminación:

- Pacientes quienes rechazan toma de cultivo
- Altas voluntarias antes de la toma del cultivo
- Defunción antes de la toma de cultivo o previo al reporte del laboratorio
- Pacientes con patología no infecciosa
- Pacientes con infección adquirida en la comunidad que tienen como complicación infecciones nosocomiales agregadas

Ubicación Espacio Temporal:

Unidad de Cuidados Intensivos e intermedios Neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo de Julio 2013 a Julio 2016.

Diseño de Muestra:

Es un estudio descriptivo observacional donde se incluirán en el muestreo todo paciente con cultivo de sangre, orina, LCR u otros, con resultado positivo y significativo al que se le pidió sensibilidad y resistencia, de infecciones de adquisición comunitaria hospitalizadas en la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Niño DIF Hidalgo en el periodo de Julio 2013 a Julio 2016.

Fuentes de Información:

- Expediente clínico electrónico (Histoclin) y/o expediente físico
- Libretas de cultivos de laboratorio del Hospital del Niño DIF Hidalgo
- Registros de cultivos positivos del servicio de Infectología pediátrica del Hospital del Niño DIF Hidalgo

ASPECTOS ÉTICOS Y MARCO LEGAL:

El presente trabajo es un estudio de análisis descriptivo y observacional en el cual no se pone en riesgo la salud ni la vida de dichos pacientes, clasificándose en Categoría I (Riesgo menor al mínimo) de acuerdo al artículo 17 del “Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud” (RLGS-IS), aplicándose en estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes residuales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65

Asimismo, se mantendrá la confidencialidad de los participantes, ya que no aparecerán o se utilizarán los nombres u otra seña que pudiera identificarlos: Se seguirá al pie de la letra lo referente en el RLGS-IS y la Declaración de Helsinki y sus respectivas enmiendas.

Dado que se hizo recolección y análisis de información colectiva en base a nuestro expediente clínico electrónico y que los resultados pretenden generar acciones que aporten a la prevención y control de infecciones, el estudio se clasificó como una investigación sin riesgo y no se requirió consentimiento informado de acuerdo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El manejo de los datos se ajustó a estrictos parámetros de confidencialidad de acuerdo a las leyes vigentes (NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, tratado de Helsinki)

PROGRAMACION DE RECURSOS Y PRESUPUESTO

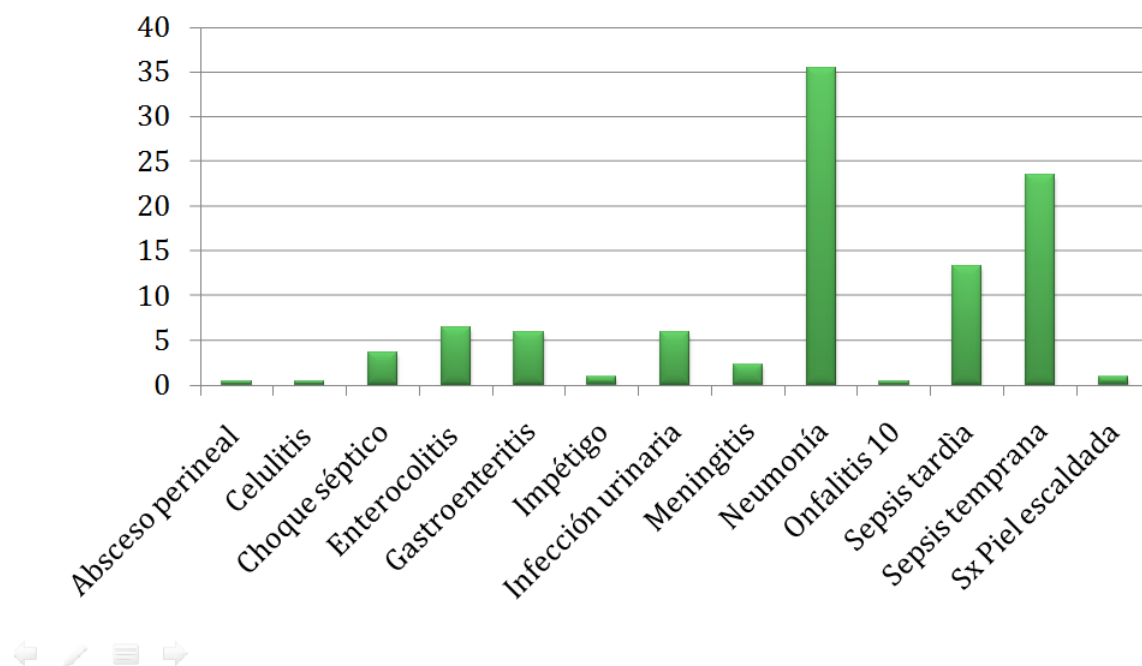
Se requerirá de la base de datos, expedientes, y libreta de cultivos del Hospital del Niño DIF Hidalgo de Julio del 2013 a Julio del 2016. Presupuesto indefinido, La totalidad de gastos serán cubiertos por la investigadora: Dra. García Piña Ilse

RESULTADOS

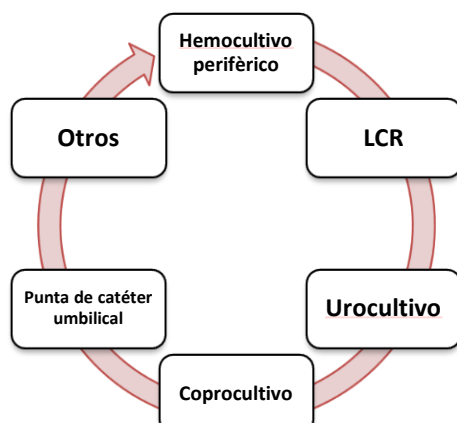
Se revisaron 533 expedientes de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales en un periodo comprendido entre julio 2013 a julio 2016 de los cuales se descartaron pacientes con infecciones nosocomiales, patologías quirúrgicas y otras patologías no infecciosas.

En total se utilizaron los datos de 215 pacientes ingresados en UCIN y UTIN los cuales fueron ingresados por patología infecciosa, se obtuvieron los siguientes resultados:

INCIDENCIA	
Neumonía	35%
Sepsis temprana	23%
Sepsis tardía	13%
Infección urinaria	5.9%
Gastroenteritis	5.9%
Choque séptico	3.6%
Meningitis	2.3%
Sx piel escaldada	0.9%
Impétigo	0.9%
Celulitis	0.4%
Absceso perineal	0.4%



En 211 pacientes con sospecha de sepsis se tomaron muestras de cultivo, en 6 casos de pacientes con sospecha de sepsis no se tomó muestra de cultivo. Las muestras obtenidas fueron:



Sólo se consideraron cultivos con relevancia clínica. Se obtuvieron 54 aislamientos bacterianos en los diferentes cultivos de los cuales únicamente se encontró reporte de sensibilidad en 27 de ellos. Sin embargo se descartan del estudio aislamientos considerados como contaminantes ya que en la literatura nacional e internacional no son causantes de infecciones en el recién nacido. Los cultivos positivos significativos reportaron la siguiente incidencia:

Aislamiento	Porcentaje
E. coli	28.5%
S. aureus	21.4%
C. albicans	14.2%
E. Faecium	14.2%
S. Pneumoniae	7.1%
L. Monocytogenes	7.1%
K. Pneumoniae	7.1%



De los gérmenes aislados, clínicamente significativos se encontró lo siguiente:

- *Escherichia coli* → Multisensible en el 100% de los casos
- *Streptococcus pneumoniae* → Multisensible en el 100% de los casos
- *Staphylococcus aureus*: Multisensible en el 100% de los casos
- *Lysteria monocytogenes*: Multisensible en el 100% de los casos
- *Candida. albicans* → Sin reporte de sensibilidad
- *Enterobacter faecium*, → Sin reporte de sensibilidad
- *Klebsiella pneumoniae* → Sin reporte de sensibilidad

Tratamiento antimicrobiano utilizado en Hospital del Niño DIF Hidalgo

- PRIMERA LINEA: Aminopenicilina + Aminoglucosido
- SEGUNDA LINEA: Aminopenicilina + Cefalosporina de tercera generación
- ALTERNATIVA: Macrólido

Días de antibiótico:

Variaron entre 0 a 12 días, con una media de 7.1 días

Días de estancia hospitalaria:

Variaron entre 1 a 14 días, con una media de 8.1 días

Las infecciones adquiridas en la comunidad hospitalizadas en el HNDIF en el área de UCIN y UTIN más comunes fueron la sepsis neonatal y la neumonía. Las menos comunes fueron infecciones de piel y tejidos blandos

Algunos pacientes cursaron con doble proceso infeccioso como conjuntivitis sin embargo se documentó únicamente el de mayor relevancia clínica

Se sabe en cuanto a lo revisado de literatura nacional e internacional que la sepsis neonatal puede estar acompañada de foco infeccioso identificado, entre ellos neumonía, meningitis o tracto urinario principalmente. Comparando la incidencia del HNDIF con México y Europa la infección más común identificada es la neumonía.

En México la incidencia de sepsis neonatal es de 4 a 15.4 por cada 1000 RN vivos, En el INPer es del 2.3% de los recién nacidos vivos. En el IMSS 3.4 por cada 1000 recién nacidos vivos. En el HNDIF la incidencia de ingresos por patología infecciosa fue del 40.3%

En cuanto a tasa de mortalidad a nivel mundial por sepsis neonatal puede variar entre 5 y 60%, siendo mayor en países subdesarrollados. En México las tasas de mortalidad son variables según las características de los centros hospitalarios, se reportan entre 13 y 44%. En el HNDIF fue de 6.5% (14 defunciones)

Los microorganismos causantes de sepsis en el recién nacido pueden mostrar variaciones significativas en relación con:

- Tiempo de presentación (temprano o tardío)
- Edad gestacional (término o pretérmino)
- Antecedente de colonización materna
- Profilaxis antimicrobiana materna intraparto
- Factores de riesgo propios del recién nacido

El mecanismo de transmisión de la sepsis neonatal es vertical. Los microorganismos causantes se localizan en el canal vaginal. La infección se produce por vía ascendente al final de la gestación o por colonización al momento del parto. El estreptococo del grupo B y *Escherichia coli* son los que con mayor frecuencia se identifican en el recto y vagina materna.

Actualmente tiene creciente importancia *Candida sp*, la supervivencia tiene relación con el peso al nacimiento.

Las tasas de mortalidad son mayores con microorganismos gram negativos y *Candida sp*.

En países en desarrollo los patógenos más importantes en la sepsis neonatal son los Bacilos gram negativos.

En EUA y Europa el agente más frecuente es el *Streptococo beta hemolítico del grupo B*.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez los agentes más frecuentes fueron cocos gram positivos (55%) seguidos de *Klebsiella pneumoniae* (16%).

En el Instituto Nacional de Pediatría la *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente.

En el Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS) se identificó con mayor incidencia los gram positivos (*S. aureus*), seguido de gram negativos (*K. pneumoniae*, *E. coli*) y con menor incidencia se aisló *Candida albicans*.

Los agentes causales más comunes de sepsis neonatal en el HNDIF fueron los microorganismos gram negativos al igual que lo comparado a nivel nacional y a diferencia de literatura internacional (Europa y Estados Unidos).

Se sabe que la profilaxis antimicrobiana intraparto para estreptococos del grupo B ha reducido significativamente la sepsis neonatal temprana, aunque permanece como agente más frecuente en recién nacidos de término en países desarrollados.

El estándar de oro para diagnóstico de sepsis es el hemocultivo positivo. No siempre es posible contar con hemocultivos positivos por lo que en la mayoría de los casos es necesario apoyarse en otras determinaciones (clínica del paciente, biometría hemática, reactantes de fase aguda).

La mayoría de los aislamientos reportados en el HNDIF no corresponden a agentes causales de infección en el recién nacido (comparado con literatura mundial) siendo considerados contaminantes por lo que consideramos prioritario la capacitación del personal sobre las técnicas adecuadas de toma de cultivos en nuestra unidad.

Los días de tratamiento antimicrobiano influyeron de forma directa con los de estancia hospitalaria. El tratamiento utilizado en los recién nacidos del HNDIF fue empírico, sólo en los casos que se obtuvo cultivo positivo pudo dirigirse acorde a la sensibilidad reportada.

Las defunciones reportadas en el HNDIF en estos pacientes se asociaron a otras comorbilidades tales como la asfixia al nacimiento, peso bajo y prematuridad principalmente

Se revisaron guías nacionales e internacionales de manejo para sepsis neonatal encontrando que el manejo antimicrobiano de primera línea es:

- Biterapia con penicilina de espectro ampliado (ampicilina) asociado a un aminoglucosido (gentamicina, amikacina)
- Alternativa: ampicilina + cefotaxima

En pacientes con tos paroxística y/o emetizante, y/o cianosis, y/o apnea debe considerarse infección por *Bordetella pertussis*. El macrólido recomendado es la azitromicina. En pacientes afebriles con neumonitis + conjuntivitis se puede considerar infección por *Chlamydia trachomatis* y en este caso puede utilizarse eritromicina o claritromicina.

En base a lo encontrado en el expediente clínico podemos concluir que en el HNDIF si existe apego al tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos.

En los pacientes en los que se utilizó macrólido (6 casos), sólo uno de ellos tenía justificación de su utilización (sospecha de *B. pertussis* y conjuntivitis asociada), en el resto se hizo mal uso de este antibiótico.

El macrólido utilizado fue la claritromicina que si bien no es el macrólido de primera elección si se recomienda su uso.

En un solo caso se utilizó una cefalosporina de tercera generación como monoterapia de sepsis neonatal, dicho tratamiento fue modificado en las primeras 12 horas de estancia hospitalaria por ampicilina / amikacina ya que no existe bibliografía que apoye dicho esquema antimicrobiano.

De los aislamientos bacterianos significativos para sepsis neonatal en el HNDIF no se encontró ninguna bacteria multiresistente.

Hasta el momento los gérmenes asociados a infecciones adquiridas en la comunidad del HNDIF en UCIN y UTIN fueron todos multisensibles por lo que podemos seguir utilizando con seguridad antibióticos de primera línea en forma empírica.

DISCUSION Y COMENTARIOS:

La sepsis neonatal es una entidad común, e importante motivo de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En el Hospital del Niño DIF la incidencia es mayor del 50% de los motivos de ingreso hospitalario.

En general estos pacientes en el Hospital del Niño DIF cursan con una adecuada evolución clínica con tratamiento antimicrobiano de primera línea, sin embargo en muchos casos cursan mala evolución agregándose además infecciones de adquisición hospitalaria, cuyo análisis no es el motivo de dicho estudio.

Se sabe que no siempre es posible identificar un foco infeccioso, como lo observado en dicho estudio, los focos identificados con mayor frecuencia fue la neumonía. En cuanto al manejo de infecciones adquiridas en la comunidad en los recién nacidos hospitalizados en el Hospital del Niño DIF encontramos adecuado apego a las guías nacionales de manejo para sepsis, sin ser necesario el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos de amplio espectro.

No se tiene un adecuado apego para la adecuada toma de muestras de cultivos lo cual genero la aparición de falsos positivos, lo cual genera sesgo en nuestros resultados, sin embargo apoyados en la literatura y en la evolución clínica de los pacientes pudimos diferenciar los agentes contaminantes y excluirlos de dicho estudio. No se encontró ningún germen multiresistente, y comparado con la literatura nacional la incidencia de gérmenes aislados es equiparable, todo lo contrario comparados con la literatura internacional, por lo que en base a los resultados obtenidos se tiene la seguridad del empleo de fármacos de primera línea. Los días de estancia hospitalaria son similares a los de esquema antimicrobiano.

La tasa de mortalidad por sepsis en nuestra unidad es muy baja incluso comparada con otras unidades a nivel nacional, en los casos reportados se encontraron comorbilidades asociadas a la causa de muerte, principalmente la prematuridad extrema y el bajo peso al nacimiento.

Existe un mal uso de recursos en nuestra unidad ya que en la mayoría de los casos de toman muestras repetidas y controles de laboratorio que no se justifican ni traducen cambios al manejo o evolución de los pacientes.

Es importante definir claramente que estudios de rutina deben ser tomados en forma inicial y cual de manera subsecuente y se debe dar un seguimiento estricto al uso adecuado de recursos para evitar el mal uso de los mismos, evitando así incrementar los gastos de hospitalización y consumo innecesario de insumos.

También se considera de manera importante reforzar al personal médico y de enfermería sobre la técnica adecuada para toma de las muestras de cultivos (técnica adecuada, numero de muestras, mejor momento para la obtención de la muestra, volumen de la muestra), garantizando resultados confiables que nos orienten a la mejor toma de decisiones.

REFERENCIAS BIBLOGRAFICAS:

1. Benavides L, Aldama A. (2009). Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Pública Mex* 47:219-226.
2. Curimilma O. (2009). Requisitos para la acreditación/Resistencia antibiótica en el Siglo XXI: 72 (2), 731871-15.
3. Organización Mundial de la Salud. (2010) Medicamentos: Uso racional. Extraído 5 Enero, 2012 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
4. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex* 2005; 47:219-226.
5. Procedimientos de Microbiología Clínica: Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica; editores Emilia Cercenado y Rafael Cantón, 2003
6. Calvo J, Martinez-Martinez L. Mecanismos de accion de los antimicrobianos. *Enferm InfeccMicrobiolClin*. 2009 Jan;27(1):44-52.
7. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H, BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* [revista en Internet]. 2011 [acceso 15 de abril de 2012]; 8(10): Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191157/?tool=pubmed>.
7. Ali SQ, Zehra A, Naqvi BS, Shah S, Bushra R. Resistance pattern of ciprofloxacin against different pathogens. *Oman Med J*. 2010;25(4):294-8.
8. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals. *J Chemother*. 2009;21(6):611-20.
9. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):931-8.
10. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012, Marcela Cifuentes-D., Francisco Silva, Patricia García, Helia Bello, Isabel Briceño, Mario Calvo-A. y Jaime Labarca, en representación del Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana de Chile, 2012.
11. WHO. World Health Organization. Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. Día Mundial de la Salud, 7 de abril 2011. Disponible en: <http://www.who.int/world-health-day/2011/en>
- 12 Salles M J, Zurita J, Mejía C, Villegas M V. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect*. 2013; 141 (12): 2459-72.
13. El hemocultivo pediátrico: Marina de Cueto y Alvaro Pascua, Servicio de Microbiología, Hospital Unive
14. Fuller DD, Davis TE Jr, Denys GA, York MK. Evaluation of BACTEC MYCO/F Lytic medium for recovery of mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. *J. Clin. Microbiol*. 2001; 39: 2933-2936.

15. Everts RJ; Vinson EN; Adholla PO; Reller BL. Contamination of catheter-drawn blood cultures. J. Clin. Microbiol. 2001; 39:3393-3394.
16. Hemocultivos: Profesionales de la Sección Bacteriología general, Dra. Patricia García C. y Carlos Pérez C. de la Pontificia Universidad Católica de Chile; 2003
17. Artículo: *Acinetobacter baumannii* y resistencia a los antimicrobianos en un hospital de segundo nivel de la ciudad de México; Maria de Lourdes Patricia Ramirez Sandoval, Jefe del servicio de Infectología en el Hospital General de zona no. 32 Villa Coapa "Mario Madrazo Navarro" IMSS. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2013 Vol XXVI Núm 104
18. 2. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Rev Chil Infect 2005; 22(4):298-320.
19. Aguirre- Ávalos V, Mijangos- Méndez JC, Zavala- Silva ML, Coronado- Magaña H, Amaya- Tapia G. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico. Gac Med Mex 2009 (1); 21-25.
20. Marcia Hart Casares; Fidel Espinosa Rivera; Maria del Carmen Halley Posada; Maria Luisa Martinez, Batista; Zurelys Montes de Oca Mendez. Resistencia a Antibioticos en cepas de *acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el hospital clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Rev cubana med v.47 n.4 Ciudad de la Habana oct.- dic. 2008
21. Antonio Oliver. Resistencia a Carbapenemas y *Acinetobacter baumannii*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22(5):259-61.
22. López-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillo P *et al*. Modeling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. Int J Antimicrob Agents 2000;14:21-31.
23. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:1938-1943.
24. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41:149-154. 17. Rubin MA, Samore
- 25- Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. Nature 2004;427:72-74.
- 26 Amábile-Cuevas CF, ed. Multiple drug resistant bacteria. Londres: Horizon Scientific Press; 2003.
27. Thomson PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Edición 48. México, DF: Ediciones PLM; 2002.
28. Medina-Cuevas F, Navarrete-Navarro S, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. FARMAC programa diseñado para vigilar la prescripción de antimicrobianos en hospitales. Gac Med Mex 2000;136:107-111.
29. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas. Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos. OPS/HCP/HCT/139/99. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/EER/PlanRegionalParaguay.doc>.

30. World Health Organization. Antibiotic resistance: Synthesis of recommendations by expert policy groups (1987-2000). WHO.APUA,USAID. World Health Organization; 2001. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publication/drugresist/antibiotics.pdf/>.
31. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011; Andrea Patricia Villalobos^{1,2}, Liliana Isabel Barrero^{1,2}, Sandra Milena Rivera, María Victoria Ovalle^{1,2}, Danik Valera
32. Biomédica 2014;34 (Supl.1): 67-80 Infecciones hospitalarias, resistencia y consumo de antibióticos doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1698>
33. Organización Panamericana de la Salud. Una atención más limpia es una atención más segura. <http://www.who.int/gpsc/background/es/index.html>.
34. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide - 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf.
35. U.S. Department of Health and Human Services. National action plan to prevent healthcare-associated infections: Road map to elimination - <http://www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/actionplan/hai-action-plan-executive-summary.pdf>.
36. World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance - 2001: <http://www.antibioticos.msc>.
37. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Control de infecciones intrahospitalarias. http://www.msp.gub.uy/categoriaepidemiologia_138_1_1.html.
38. Public Health Agency of Canada. The Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/survprog-eng.php>.
39. Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, USAID, Organización Panamericana de la Salud. Infecciones hospitalarias, legislación en América Latina, 2007. <http://www.amro.who.int/Spanish/AD/DPC/CD/amr-infecchospital-legislal.pdf>.
40. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico; Patricia Cornejo Juárez MD, Consuelo Velásquez Acosta QFB, Silvia Sandoval Enfermera Gral, Patricia Gordillo Enfermera Gral, Patricia Volkow Fernandez MD; Salud Pública México 2007, 49:330-336
41. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en instituciones de Tercer nivel de Bogotá Colombia; Aura Lucia Leal, Javier Eslava Schmalbach, Carlos Alvarez, Giancarlo Buitrago, Matilde Méndez y Grebo; Revista Salud Publica, suplemento 8 (1): 59-70, 2006.
42. Resistencia antimicrobiana en unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003; Carlos Alvarez, Jorge Cortes, Alvaro Arango, Constanza Correa, Aura Leal y Grebo; Revista Salud Publica, suplemento 8 (1): 86-101, 2006.
43. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia años 2006, 2007 y 2008, David Felie Briceño, Adriana Correa, Carlos Valencia, Julián Andrés Torres, Robinson Pchecho, María Camila Montealegre, Diego Ospina, María Virginia Villegas y Grupo de Resistencia bacteriana nosocomial de Colombia; Biomedica 2010; 30-371-81