

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



Infecciones por patógenos gramnegativos con multirresistencia en neonatos de alto riesgo  
en el noreste de México

presentada por

**Angela Liliana Ruiz Barreto**

Como requisito parcial para obtener el grado de

**Especialista en Neonatología**

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado  
de Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, 4 de nov 2021

## **Departamentos Participantes**

- Neonatología
- Bacteriología
- Infectología
- Salud pública
- Programa Multicéntrico de Residencias Médicas

## **Instituciones Participantes**

- Hospital Regional Materno Infantil, SSNL, OPD

## **Área de Investigación**

- Neonatología
- Bacteriología
- Salud pública
- Infectología

## **Colaboradores del proyecto**

1. Director de Tesis: Mario René Alcorta-García, MCP, PhD, Grupo de Investigación Estratégica en Genética Humana, Core Researcher. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey. Hospital Regional Materno Infantil de Monterrey, CLUES: NLSSA014295. División de Pediatría, Departamento de Neonatología, Servicios de Salud, OPD, Gobierno del Estado de Nuevo León. Monterrey, NL, México.
2. Codirector: Víctor Javier Lara-Díaz, MCP, PhD, Grupo de Investigación Estratégica en Genética Humana, Core Researcher. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey. Monterrey, NL, México.

## DEDICATORIA

A mi familia... ellos.... que fueron, son y siguen  
siendo mi fuerza y mi mayor motivo siempre,  
Porque nunca han perdido la fe ni la esperanza en mí,  
Porque han sido ejemplo de entereza y entrega,  
Porque han sembrado algo muy grande en mí, y es el  
amor y respeto a la vida,  
Porque me han permitido cumplir sueños y proyectos,  
Porque han demostrado que la distancia no es  
impedimento para estar juntos,  
Porque cuando la vida nos puso a prueba... nos unimos  
aún más a pesar de las fronteras...  
Por esto y muchas cosas más.... todo mi amor y  
agradecimiento siempre,

*“La familia es donde la vida comienza y el amor  
nunca termina”*

## AGRADECIMIENTOS

Al equipo de formación que pertenece al claustro docente en Neonatología del programa Multicéntrico, que siempre me guiaron y enseñaron en este proceso de aprendizaje. Que me demostraron que siempre se puede dar más, que no existen límites cuando uno se propone algo, y que me permitieron sentir ante las circunstancias de la vida, ... uno cosecha lo que siembra...que más que maestros, próximamente colegas... yo los considero amigos... gracias por ser fuertes en la fe y el corazón, y nunca perder la confianza en mí ...

A mi familia por elección, a mis amigos... porque cuando más lo necesité, salió un ejército de corazones a enfrentar la batalla más difícil que he tenido que afrontar, y yo no estaría aquí y ahora, culminando una nueva etapa de este proyecto si no fuera por esa fuerza tan inmensa que han sido en mi vida... gracias por poner el alma y el corazón cuando todo se puso difícil...

*“Nunca me voy a olvidar de quien me dio la mano cuando el mundo se me caía”*

## LISTADO DE ABREVIATURAS

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CDC: Centro de control de enfermedades

CNAF: Cánulas nasales de alto flujo

CoNS: Estafilococo Coagulasa Negativo

CPAP n: Presión positiva de las vías aéreas, vía nasal

CPN: Control prenatal

CUA: Catéter umbilical arterial

CUV: Catéter umbilical venoso

CVC: Catéter venoso central

DM: Diabetes Mellitus

ECN: Enterocolitis Necrotizante

EG: Edad gestacional

GN: Gramnegativos

GP: Grampositivas

HRMI: Hospital Regional Materno infantil

IgG: Inmunoglobulina G

ITU: Infecciones del tracto urinario

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LH: Likelihood ratio

LM: Leche materna

MDR: Multidrogorresistente

MRSA: Estafilococo aureus meticilino resistente

NIU: Neumonía intrauterina

NPT: Nutrición parenteral

OMS: Organización Mundial de la Salud

PG: Paquete Globular

PICC: Catéter central insertado por vía periférica

PL: Punción lumbar

RCIU: Retardo de crecimiento intrauterino

RN: Recién Nacido

RNAT: Recién nacido a término

RNMBP: Recién nacido de muy bajo peso

RNPT: Recién nacido pretérmino

RPM: Ruptura prematura de membranas

RVU: Reflujo vesicoureteral

SGB: Estreptococo del Grupo B

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SNC: Sistema nervioso central

Spp: Especies

SSNL: Secretaria de Salud de Nuevo León

TGI: Tracto gastrointestinal

UCIN: Unidad de cuidado intensivo neonatal

UFC: Unidades formadoras de colonias

VAFO: ventilación oscilatoria de alta frecuencia

VMI: Ventilación mecánica invasiva

## TABLA DE CONTENIDO

<b>DEDICATORIA</b>	<b>IV</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>V</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b>	<b>VI</b>
<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>XI</b>
<b>INDICE DE GRÁFICOS</b>	<b>XII</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
CAPÍTULO 1	3
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>3</b>
ANTECEDENTES:	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	3
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	6
OBJETIVO PRINCIPAL:	6
OBJETIVOS SECUNDARIOS:	6
HIPÓTESIS:	6
JUSTIFICACIÓN:	6
ALCANCE DEL ESTUDIO:	8
<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>9</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
EL MICROBIOMA NORMAL:	10
EL MICROBIOMA DEL PACIENTE EN LA UNIDAD DE CUIDADO NEONATAL:	11
BACTERIAS RELACIONADAS CON ALTERACIÓN DEL MICROBIOMA:	12
FACTORES DE RIESGO NEONATALES PARA INFECCIONES:	13
FACTORES DE RIESGO MATERNOS PARA INFECCIONES:	14
COLONIZACIÓN BACTERIANA:	15
SEPSIS NEONATAL:	17



<i>Sepsis Neonatal Temprana:</i>	18
<i>Sepsis Neonatal Tardía:</i>	19
BACTEREMIA:	20
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO:	20
MENINGITIS BACTERIANA:	22
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS:	23
<i>Pseudomonas aeruginosa:</i>	23
<i>Klebsiella spp:</i>	24
<i>Enterobacter spp:</i>	24
<i>Escherichia coli:</i>	24
<i>Acinetobacter baumannii:</i>	24
<i>Otras bacterias:</i>	25
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE):	25
ANTIBIÓTICOS DE MAYOR USO EN LAS UCIN:	26
<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>33</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>33</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO:	33
CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO:	33
FUNDAMENTOS PARA EL DISEÑO DEL ESTUDIO:	33
FUNDAMENTOS PARA LA SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES:	34
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>35</b>
POBLACIÓN:	35
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	35
CRITERIO DE EXCLUSIÓN:	35
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	35
<b>EVALUACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>36</b>
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN:	36
<i>VARIABLES RECOLECTADAS Y TABULADAS EN EL ESTUDIO</i>	36
TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	37

<b>CAPITULO 4</b>	<b>41</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>CAPITULO 5</b>	<b>59</b>
<b>ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS</b>	<b>59</b>
<b>CAPITULO 6</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>79</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> ANÁLISIS DE VARIABLES NEONATALES	41
<b>TABLA 2.</b> ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS MATERNAS	42
<b>TABLA 3.</b> CLASIFICACIÓN NOSOLÓGICA DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS	43
<b>TABLA 4.</b> DISTRIBUCIÓN DE SEXO POR CATEGORÍA NOSOLÓGICA	50
<b>TABLA 5.</b> ESTIMACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD DE LA ASOCIACIÓN DE DIFERENTES FACTORES PERINATALES MATERNOS CON EL AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS GN	51
<b>TABLA 6.</b> ESTIMACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD DE LA ASOCIACIÓN DE DIFERENTES FACTORES PERINATALES MATERNOS CON LAS CATEGORÍAS NOSOLÓGICAS	52
<b>TABLA 7.</b> ESTIMACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD DE LA ASOCIACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS Y CATEGORÍA NOSOLÓGICA	54
<b>TABLA 8.</b> ESTIMACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD DE LAS ASOCIACIONES DEL USO DE DISPOSITIVOS INTRAVASCULARES CON LAS DIFERENTES ENTIDADES NOSOLÓGICAS	56
<b>TABLA 9.</b> ESTIMACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD DE LAS ASOCIACIONES DE LA NECESIDAD DE APOYO DE OXÍGENO CON LAS DIFERENTES ENTIDADES NOSOLÓGICAS	57

## INDICE DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICA 1.</b> CARACTERIZACIÓN DE MICROORGANISMOS GN AISLADOS QUE SE CLASIFICARON COMO COLONIZACIÓN	43
<b>GRÁFICA 2.</b> CARACTERIZACIÓN DE MICROORGANISMOS GN AISLADOS CLASIFICADOS COMO INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO.	44
<b>GRÁFICA 3.</b> CARACTERIZACIÓN DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN MENINGITIS	45
<b>GRÁFICA 4.</b> CARACTERIZACIÓN DE MICROORGANISMOS GN AISLADOS CLASIFICADOS COMO SEPSIS/BACTERIEMIA	46
<b>GRÁFICA 5.</b> COMPARACIÓN DE VARIABLES MATERNAS POR CATEGORÍA NOSOLÓGICA	47
<b>GRÁFICA 6.</b> ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES MATERNAS Y CATEGORÍAS NOSOLÓGICAS	49

## RESUMEN

Los Recién Nacidos (RN) que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) enfrentan cambios en su microbioma, favoreciendo la colonización de patógenos Gram negativos (GN) los cuales se relacionan con infecciones de difícil tratamiento. La sepsis neonatal y otras infecciones dependen de la edad de presentación de los síntomas, lo que permite dirigir el tratamiento médico según la probabilidad etiológica.

La prematurez y la alta relación con otro tipo de patologías propias de la edad, así como la necesidad de uso de dispositivos médicos, incrementan la posibilidad de presentar sepsis neonatal, o incluso la colonización por flora patógena.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, donde se identificaron 173 cultivos para patógenos GN en un periodo de 6 meses, con mayor aislamiento en el género masculino, edad mayor de 3 días de vida, en menores de 32 semanas de gestación y menores de 1500 g. También se identificaron asociaciones entre menor EG y peso con mayor posibilidad de colonización y sepsis/bacteriemia. Así mismo se evidenció una alta asociación entre la posibilidad de presentación de infecciones y colonización entre más uso de antibióticos de primera y segunda línea de tratamiento, y a su vez en el uso prolongado de dispositivos médicos como lo son los catéteres y la necesidad de ventilación mecánica (VMI), nutrición parenteral (NPT), o transfusiones.

La epidemiología de cada unidad es diferente, y conocerla es una ventaja para el clínico, dado que ante la sospecha clínica o de laboratorio de infecciones permite dirigir el tratamiento médico.

Página dejada en blanco intencionalmente

## CAPÍTULO 1

### Planteamiento del Problema

#### Antecedentes:

La Organización Mundial de la Salud (OMS), tiene identificada a la sepsis como la tercera causa más frecuente de mortalidad en población neonatal, y el factor etiológico de la misma cambia entre cada UCIN, siendo los principales patógenos la *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* como causantes de sepsis, llegando a ser cerca de un 40% resistentes a los antibióticos de primera línea. <sup>(14)</sup>

La sepsis es uno de los factores más importantes que se asocian a la morbilidad y mortalidad neonatal. Los Recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) pueden representar del 50% al 70% de los casos de sepsis tardía neonatal y esta está estrechamente asociada con la exposición al ambiente hospitalario o comunitario posnatal. <sup>(13)</sup>

Los principales patógenos responsables de la sepsis neonatal tardía son las bacterias Gram positivas (GP), como los Estafilococo Coagulasa Negativo (*CoNS*), que a menudo se consideran de baja virulencia, y desde hace algunos años se ha visto el incremento de infecciones aún más graves debidas a bacterias GN manifestándose como infecciones severas, teniendo una mortalidad significativamente más alta a corto y largo plazo. <sup>(13,18)</sup>

#### Planteamiento del problema:

La atención neonatal en la actualidad ha evolucionado de tal forma que ha permitido el aumento de la tasa de supervivencia del prematuro. Es de amplio conocimiento

que los pacientes ingresados a las UCIN, en particular si son Recién nacidos pretérmino (RNPT), tienen un alto riesgo de infección y transmisión de bacterias.

La propagación de bacterias GN se conoce actualmente como un problema creciente a nivel mundial y se puede decir que es el responsable de un porcentaje importante de las muertes secundarias a sepsis a nivel mundial, las cuales al recibir un tratamiento antimicrobiano adecuado puede reducir la mortalidad, pero sí reciben una terapia antimicrobiana empírica inadecuada el riesgo de muerte se incrementa más que todo si el ambiente donde se detectada registra una alta resistencia a múltiples fármacos multidrogosresistentes (MDR). <sup>(17,21)</sup>

El uso prolongado de antibióticos empíricos en RNMBP al nacer en la primera semana de vida se asocia con la subsiguiente aparición de sepsis tardía, ECN, muerte, así como incrementar la posibilidad de colonización por patógenos GN que pueden llegar a ser resistentes a los antimicrobianos. <sup>(17,21)</sup>

Durante mucho tiempo se había considerado que las bacterias GP eran la principal preocupación, en particular los *CoNS*, que a menudo se consideran contaminantes o comensales en adultos y niños mayores, pero que se asocian con mayor morbilidad en los RNPT, incluyendo alteraciones en el neurodesarrollo <sup>(67)</sup>. También han reportado GP como el *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, de los cuales se conoce su capacidad de ser causantes de infecciones.

Cuando la sepsis es secundaria a infección GN incrementa la incidencia de choque séptico, a diferencia que la sepsis por GP. Las infecciones por enterobacterias han aumentado en las UCIN, asociándose a mayor tasa de letalidad en RNPT. <sup>(17)</sup>

En las últimas dos décadas las bacterias GN han tenido un aumento exponencial, incrementando de esta forma la cantidad de infecciones, llegando a superar en frecuencia y



cantidad a las GP. Se han identificado bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y al *Enterobacter* como unas de las más frecuentes y se han convertido en una mayor amenaza, debido a la resistencia a los carbapenémicos la cual se ha ido identificando durante los últimos años, así como a la escasez de opciones terapéuticas. <sup>(21,25)</sup>

La prevalencia de las infecciones por GN, varía de un país a otro, y se ha observado con más frecuencia en los países de ingresos medianos y bajos, en comparación en los países de ingresos altos, donde aunque se han controlado de forma significativa, también han registrado aumento de las infecciones. <sup>(21)</sup>

Recientemente se ha estimado que la incidencia global de sepsis neonatal es de 2202 por cada 100.000 nacidos vivos, con una mortalidad del 11-19%. Al instaurar un tratamiento apropiado empíricamente se busca como objetivo reducir la mortalidad. Sin embargo ante el incremento de crecimiento y aislamiento de bacterias GN en las UCIN, como causantes de sepsis/bacteriemias, se ha vuelto más complicado el manejo dado que la epidemiología en cada unidad es diferente, y se están generando resistencias a los manejos de primera línea recomendados por la OMS (ampicilina, gentamicina y Cefotaxima), potenciando el uso inadecuado de antibióticos, favoreciendo la aparición de cepas con resistencia farmacológica.

<sup>(22)</sup>

El paciente en edad neonatal incrementa la complejidad del manejo médico, esto está relacionado con la mayor necesidad de estancia hospitalaria prolongada, el uso de dispositivos intravasculares, VMI entre otros, permitiendo un incremento significativo de infecciones adquiridas en el hospital <sup>(23)</sup>, de esta forma se incrementa la aparición de infecciones tardías, en su mayoría por bacterias GN, a menudo MDR, complicando patologías de base propias de la edad neonatal, y de esta manera convirtiéndose en un problema de salud pública.

**Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la distribución de los aislamientos de microorganismos GN, en cuanto a categoría nosológica (Sepsis/Bacteremia, Colonización, Infección de vías urinarias, Meningitis), en los neonatos atendidos en la UCIN del Hospital Regional Materno Infantil (HRMI) de Nuevo León?

**Objetivo Principal:**

Describir cómo se distribuyen los aislamientos de microorganismos GN, en cuanto a categoría nosológica (Sepsis/Bacteremia, Colonización, Infección de vías urinarias, Meningitis), en los neonatos atendidos en la UCIN del HRMI de Nuevo León.

**Objetivos Secundarios:**

1. Identificar la asociación de aislamiento de microorganismos GN con los factores perinatales concurrentes.
2. Establecer estimaciones de riesgo de las enfermedades concurrentes y los tratamientos ofrecidos en la UCIN, con el aislamiento de microorganismos GN.

**Hipótesis:**

Dado que es un diseño de estudio descriptivo, no es necesario establecer una hipótesis

**Justificación:**

Las UCIN son áreas intrahospitalarias donde en particular se tiene identificado un riesgo mayor de propagación de bacterias GP, GN, y en ocasiones hongos, esto se debe a la

exposición en gran medida de forma inevitable a múltiples factores de riesgo por ser pacientes críticamente susceptibles, asociados a la atención médica, y a la necesidad de un mayor número de procedimientos invasivos requeridos para su manejo, lo que favorece una mayor morbilidad, mortalidad y el incremento de costos. <sup>(20,21)</sup>

Dado las graves consecuencias de las infecciones por bacterias GN, se debe conocer la epidemiología de las UCIN, para poder establecer estrategias para prevenir la colonización y la transmisión nosocomial, ya que se ha identificado ampliamente que los pacientes que son colonizados corren el riesgo de contraer con mayor frecuencia una infección y representan el reservorio más importante de transmisión. <sup>(19)</sup>

A nivel nacional los reportes se limitan a publicaciones propias de cada unidad hospitalaria, las cuales son de carácter retrospectivo en su gran mayoría, y no se cuenta con un estudio con las características planteadas.

En la actualidad, no existen publicaciones en la región que incluyan análisis de los factores prenatales, neonatales, y de manejo intrahospitalario que nos permitan establecer de forma amplia cual es el comportamiento de las infecciones por bacterias GN en los pacientes en edad neonatal. Consideramos importante dado el aumento de la incidencia de aislamientos de este tipo de microorganismos causantes de infecciones, colonización y complicaciones, analizar a nuestra población y el comportamiento de las bacterias según diferentes variables.

En el HRMI, en un periodo de 6 meses en el año 2020, se identificaron 550 pacientes que ingresaron a la unidad neonatal, de los cuales 56 pacientes tuvieron cultivos positivos para bacterias GN. Y durante el primer semestre del 2021 se ingresaron 755 pacientes a la unidad neonatal (datos no publicados).

**Alcance del estudio:**

Identificación de cultivos de cualquier medio, (Sangre, Secreción bronquial, líquido cefalorraquídeo (LCR), Urocultivo, Secreción ocular) en el que se haya aislado un microorganismo GN, que se hayan tomado a pacientes atendidos por el servicio de neonatología del Hospital Regional Materno infantil, de Nuevo León, México.

## CAPÍTULO 2

### MARCO TEÓRICO

La inmunidad humana inicia su desarrollo desde las primeras etapas de la vida embrionaria, y la protección está liderada inicialmente por la inmunidad celular. Después de varias semanas de gestación, las células especializadas dentro del feto en desarrollo proporcionan una protección inmune innata, y solo después de estas etapas la inmunidad adaptativa en el feto se vuelve eficaz y permanecen activos durante toda la vida posnatal y van evolucionando hasta llegar a la edad adulta. <sup>(12,49)</sup>

La capacidad del sistema inmunológico en la vida temprana para manejar tanto la programación codificada genéticamente como la impulsada por el medio ambiente enfatiza una enorme capacidad dinámica. Como resultado, las intervenciones inmunomoduladoras pueden aprovechar esta poderosa plasticidad en la vida temprana y dirigir la trayectoria de la ontogenia inmune para mejorar la resistencia a las enfermedades infecciosas mientras se mantiene la homeostasis inmune. <sup>(49)</sup>

El desarrollo de las funciones de barrera protectora incluye componentes físicos y químicos de placenta, piel y membranas mucosas y está fuertemente influenciado por la exposición microbiana postnatal, es decir que la exposición deliberada a microbios no patógenos específicos podría proporcionar un medio para acelerar la protección del huésped.

<sup>(49)</sup>

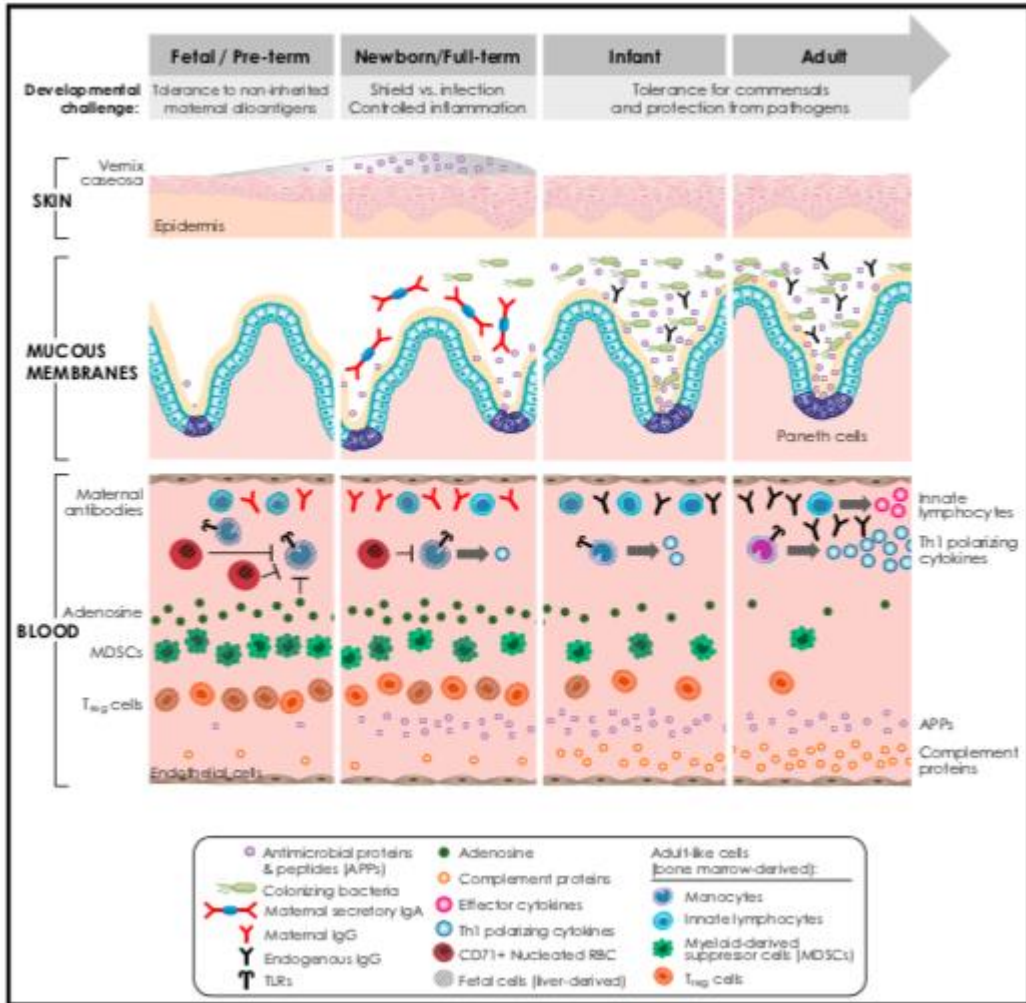


Figura 1 Tomaso de Kollmann, T, Kampmann B, Mazmanian S, Marchant, A, et al, Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny, Immunity 46, March 21, 2017. (49)

### El microbioma normal:

La formación del microbioma en el RN ha permitido entender de mejor forma la instauración de la sepsis neonatal. El microbioma se define como el conjunto de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos resultado de la interacción de genes microbianos y su relación directa con el papel del huésped que permiten de forma favorable la maduración del sistema inmune de los recién nacidos así como su respuesta ante las infecciones. (31,33)

La microbiota está compuesta por muchos microorganismos que incluyen bacterias, hongos y virus que colonizan varios sitios del cuerpo humano y prepara al huésped para generar rápidamente respuestas inmunes al encontrar un patógeno, este proceso fisiológico se altera fácilmente mediante la administración de antibióticos en las primeras etapas de la vida. (33,49)

La colonización bacteriana comienza durante el parto a través de la exposición a la flora materna, este contacto permite el desarrollo del microbioma inicial. La vía de nacimiento es la primera barrera que altera el microbioma, y esto se conoce como transmisión vertical. Entonces, se puede comprender que la rápida evolución del microbioma del recién nacido ocurre cuando los microbios se introducen inicialmente por exposición al líquido amniótico, descenso a través del canal vaginal, ingestión de la leche materna humana y el contacto piel a piel con la madre. Esto se traduce en que después del nacimiento, en un lapso de pocas horas el RN es colonizado por bacterias y la composición de este microbioma evoluciona rápidamente, siendo única para cada individuo. (31,32,33,49).

### **El microbioma del paciente en la unidad de cuidado neonatal:**

Aunque las bacterias pueden producir efectos positivos para un huésped, existe una línea muy fina entre adquirir bacterias comensales y adquirir bacterias patógenas. Las bacterias patógenas pueden introducirse a través de una multitud de factores, donde intervienen la función inmunitaria del huésped, el genotipo, la dieta y el medio ambiente. (7,33)

En contraste con el RN sano, los pacientes de alto riesgo después de su nacimiento son separados de sus madres durante semanas o en otros casos meses y son atendidos en el complejo entorno de las UCIN, durante este tiempo los RN, con mayor frecuencia los RNPT

y RNMBP, tienen factores de riesgo que favorecen el cambio en su proceso de colonización, debido a la inmadurez de los órganos, el uso frecuente de antibióticos y estancias prolongadas intrahospitalarias, por tal motivo la colonización de estos pacientes está demostrada en una menor diversidad de especies pero con una mayor tasa de microorganismos potencialmente patógenos. (16,24,31,32,33)

El desarrollo del microbioma de los RN de alto riesgo depende directamente de la interacción continua con el equipo de atención médica y enfermería, y múltiples procesos de cuidado tiene el potencial de impactar el proceso de colonización, como lo es el equipo de cuidado, los instrumentos de monitoreo, sondas, vendajes adhesivos y quemaduras químicas que pueden dañar el epitelio conducen a un mayor riesgo de invasión microbiana. (33)

Por ejemplo, la piel de los RN, en especial la de los prematuros, tiene diferentes grados de madurez, y tiene un grosor de las diferentes capas las cuales no están bien desarrolladas, lo que la hace más susceptible a la colonización de bacterias simbióticas no patógenas, a su vez el riesgo de infecciones se incrementa dado a que la capacidad de absorción de sustancias es mayor, haciéndola más susceptible al daño local. (31)

La mayoría de los RN hospitalizados con sospecha de sepsis son manejados con antibióticos, así como con un retraso o contraindicación para la nutrición enteral, alterando también el proceso normal de colonización del TGI y la integridad de las mucosas. (7,12,31)

### **Bacterias relacionadas con alteración del microbioma:**

Además de las especies de *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Bacteroides*, que hacen parte de la flora de colonización habitual normal, los RNPT son colonizados con mayor frecuencia por *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Escherichia coli*,



*Enterobacter spp.* y *Serratia marcescens* y están directamente relacionados con el desarrollo de ECN, sepsis, falla orgánica múltiple y shock. <sup>(31)</sup>

Los microorganismos más comúnmente implicados en la etiología de la sepsis tardía y de origen nosocomial son los que colonizan la piel, el tracto gastrointestinal (TGI), y las mucosas. Así mismo se ha relacionado el uso de los diferentes dispositivos de seguimiento y soporte, como factores predisponentes para infecciones neonatales.

Y aunque las bacterias GP son las responsables del 83% de las infecciones intrahospitalarias, desde hace unos años son muy de cerca seguidas por bacterias GN como lo son la *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* y las diferentes especies de *Candida*. <sup>(29,31,35)</sup>

### **Factores de riesgo Neonatales para infecciones:**

El factor más importante que predispone a una infección que podría resultar en sepsis es la prematuridad o el bajo peso al nacer. Esta población tiene una incidencia de infección de 3 a 10 veces mayor que los Recién Nacidos a término (RNAT) con un peso normal al nacer. Así mismo la disfunción inmunológica y la ausencia de anticuerpos IgG maternos adquiridos por vía transplacentaria en los RNPT podrían aumentar el riesgo de infección. <sup>(5,66)</sup>

Los factores de riesgo para aparición de sepsis tardía tienen diferentes teorías, la que más ha tomado fuerza es la translocación bacteriana desde el TGI como fuente de la bacteremia y la sepsis es consecuencia de la colonización anormal de los pacientes de riesgo. Otra teoría es que la ausencia de ciertos microorganismos no patógenos, que habitualmente hacen parte de la flora normal, favorece la aparición y desarrollo de sepsis neonatal, más que la presencia de microorganismos patógenos en sí misma. <sup>(31,33)</sup>

Hasta un 30-40% de los RNPT de muy bajo peso al nacer llegan a presentar sepsis de aparición tardía, y esto representa una tasa de mortalidad que oscila del 10 al 36%, dependiendo del organismo etiológico, donde las infecciones por bacilos GN se asocian con una mayor mortalidad en comparación con las GP. <sup>(55)</sup>

Los factores de riesgo potencialmente modificables que proporcionan una puerta de entrada o deterioran los mecanismos de barrera y eliminación, incluyen catéteres venosos centrales, administración de antibióticos prenatales y de amplio espectro, administración de NPT, el uso de corticosteroides postnatales, medicamentos antiácidos y la necesidad de ventilación mecánica.

La reanimación al nacer, incluida la intubación endotraqueal de emergencia o la inserción de un catéter vascular umbilical, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Esta infección puede deberse a la exposición a organismos asociados con la colonización materna en el momento del nacimiento, o la adquisición de patógenos que se traslocan durante los procedimientos asociados con la reanimación. <sup>(66)</sup>

### **Factores maternos de riesgo para infecciones:**

La historia materna proporciona información importante sobre la exposición a enfermedades infecciosas, más que todo para las sepsis de origen temprano. Factores como la colonización bacteriana, inmunidad (natural y adquirida) y factores de riesgo obstétricos (prematuridad, RPM de 18 horas o más, corioamnionitis e ITU), se han relacionado con el incremento de tasas de sepsis neonatal. <sup>(66)</sup>

La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede provocar neumonía intrauterina (NIU) o sepsis, con datos clínicos que se manifiestan con frecuencia antes del parto (sufrimiento fetal y taquicardia), en el momento del parto (apnea, dificultad

respiratoria y choque) o después de un período latente de unos pocas horas a 1-2 días (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica o choque).<sup>(66)</sup>

### **Colonización bacteriana:**

La colonización es considerada un proceso natural que ocurre en un RN que inicia inmediatamente después del nacimiento. El ambiente que rodea al feto es estéril, en los RN sanos, la colonización bacteriana comienza durante el parto y a través de la exposición a la flora materna, vaginal, fecal y cutánea, así como a la flora ambiental.<sup>(31)</sup>

El primer factor que se ha descrito que puede cambiar la colonización en el RN es la vía de nacimiento, en donde se ha relacionado que vía vaginal genera un ambiente que favorece la colonización de microorganismos como el *Lactobacillus spp.* y *Prevotella spp.*, en contraste los RN nacidos por cesárea se ha identificado una flora de la cual hacen parte el *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* y *Corynebacterium spp.* así como *Clostridium spp.* y diferentes especies de *Bifidobacterium*.<sup>(31)</sup>

La flora normal adquirida al nacimiento se ve alterada en el ámbito hospitalario, en donde la colonización de los RN ingresados en las UCIN incluye flora potencialmente patógena, que puede resultar en infecciones graves, especialmente en los casos cuando el mecanismo de defensa del huésped se ve afectado debido a la prematuridad.<sup>(31,33,69)</sup>

Los RNPT tienen un proceso de colonización diferente debido a la inmadurez de los órganos, frecuente uso de antibióticos y estadías prolongadas en el hospital. Estos RN muestran una menor diversidad de especies y una mayor tasa de microorganismos potencialmente patógenos. Además de las especies que se conocen relacionadas a la colonización normal, los RNPT son colonizados con mayor frecuencia por bacterias GN como los son la *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* y *Serratia*

*marcescens*. La necesidad de NPT prolongada y la ausencia de una adecuada implementación de leche materna (LM), se ha relacionado con un incremento del riesgo de colonización patógena, y favoreciendo el desarrollo de ECN, sepsis, falla orgánica múltiple y choque refractario. <sup>(28, 31)</sup>

La mayoría de los RN hospitalizados con sospecha de sepsis se manejan tanto con antibióticos de amplio espectro como con un retraso o contraindicación de la nutrición enteral, alterando así el proceso normal de colonización y la integridad de las mucosas. Esto ha impulsado a favorecer la hipótesis que la diseminación de la flora bacteriana desde el TGI puede ser fuente de bacteriemia y sepsis, como consecuencia de la colonización anormal en RN en riesgo. <sup>(31)</sup>

Otros factores como la edad gestacional, el uso de antimicrobianos, los procedimientos invasivos, los contactos frecuentes con el personal sanitario y los agentes infecciosos que colonizan la piel y las membranas mucosas también se han relacionado con el incremento de la posibilidad de contraer infecciones.

El problema es aún mayor si estos organismos colonizadores son MDR como lo son la *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, llegando a ser productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), teniendo una mayor probabilidad de desarrollar infecciones en comparación con los RN que no están colonizados <sup>(69)</sup>

Las principales bacterias GN que se han identificado en edad neonatal capaces de colonizar al huésped, y de favorecer la sepsis neonatal se mencionan a continuación.

*Bacterias relacionadas con la colonización del RN con y sin sepsis (16,31)*

---

Flora normal	<i>Lactobacillus spp. Prevotella spp. Enterobacteriaceae Streptococcus spp. Staphylococcus spp. Enterococcus spp. Clostridium spp. Bacteroides spp.</i>
Microorganismos gramnegativos responsables de sepsis	<i>Staphylococcus CoNS Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas spp. SGB, Candida spp. Serratia spp. Acinetobacter spp. Enterobacter spp.</i>

---

### **Sepsis Neonatal:**

El concepto de sepsis neonatal ha sido difícil de estandarizar en ausencia de criterios unificados, a diferencia de otros grupos etarios <sup>(67)</sup>. La positividad de un hemocultivo históricamente constituye el "estándar de oro" para la presencia de sepsis neonatal, sin embargo cuando el RN manifiesta signos compatibles con la infección, a pesar de cultivos negativos, se puede considerar que cursa con una condición denominada "sepsis clínica", el cual representa casi un 40% de los casos de sepsis neonatal <sup>(68)</sup>. Las características de las bacterias como la virulencia y los factores de resistencia influyen en la dinámica de la infección, así como la disbiosis intestinal que aparece después del tratamiento con antibióticos incrementa el riesgo de ECN y otras morbilidades a largo plazo. <sup>(7,55,72)</sup>

Las definiciones de consenso para adultos y pacientes pediátricos sobre sepsis estipulan que la evidencia de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) debe estar presente como un requisito previo para cumplir los criterios de sepsis. Dentro de los criterios se requiere el recuento anormal de glóbulos blancos (aumento o disminución del total esperado para la edad), ó > 10% de neutrófilos inmaduros, temperatura anormal (> 38.5 ° o <36 ° C). Recientemente se examinó si las definiciones de consenso pediátricas para SIRS y

sepsis se aplicaban a los RNAT y se encontró que sólo el 53% de los casos de sepsis de inicio temprano con cultivo positivo cumplían con estos criterios. <sup>(68,72)</sup>

Es una condición heterogénea, relacionada con las diferencias en la EG, siendo la presentación más rápida en los RNPT donde el sistema de defensa inmunitaria está alterado, y los síntomas clínicos así como las respuestas fisiopatológicas son diferentes que en el RNAT. <sup>(55,67)</sup>

Los signos y síntomas pueden variar, desde ser inespecíficos o presentar signos focales de infección. Los síntomas iniciales pueden ser pocos y pueden incluir apnea o taquipnea, aleteo nasal, quejido o taquicardia. Datos clínicos como la inestabilidad de temperatura, hipotensión, mala perfusión, palidez, piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y sangrado también son considerados síntomas de sepsis neonatal. Las complicaciones posteriores de la sepsis pueden incluir insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, choque, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, hemorragia o insuficiencia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada <sup>(62, 66)</sup>

La sepsis en la edad neonatal se divide en dos grandes grupos, sepsis neonatal temprana (la que se instaura antes de 72 horas de vida), y la tardía después 72 horas de vida. <sup>(5)</sup>

#### Sepsis Neonatal Temprana:

La sepsis de inicio temprano es causada comúnmente por organismos adquiridos del tracto genital de la madre al momento del nacimiento, y se conoce que la infección puede

ocurrir antes o durante el trabajo de parto. Está asociada a la presencia de factores obstétricos y perinatales como lo son la corioamnionitis, RPM, fiebre materna y trabajo de parto prematuro. Las bacterias con mayor asociación a esta entidad son los Estreptococo del grupo B (*SGB*) y bacterias GN de origen entérico, como lo es la *Escherichia coli* reconocida como el patógeno más importante asociado con la infección de inicio temprano en RNPT y RNMBP, seguidos en frecuencia por la *Klebsiella pneumoniae*. (2,5,31,56, 66)

El estudio completo de la sepsis debería incluir el examen de la placenta y los cultivos pueden revelar bacterias potencialmente patógenas. Sin embargo este hallazgo representa una exposición fetal más que una infección verdadera, por lo que no siempre debe ser iniciada una terapia antibiótica prolongada del RN. (66,72)

#### Sepsis Neonatal Tardía:

La sepsis de aparición tardía suele ser causada por patógenos adquiridos durante el curso de la hospitalización, en la comunidad o durante el parto, donde se incluyen los *CoNS*, *Staphylococcus Aureus*, *enterococos*, *SGB*, *Listeria monocytogenes* y bacterias GN como la *Escherichia coli* que por mucho es la mas frecuente. (5,6,66, 67)

En los RN de alto riesgo con estancias hospitalarias prolongadas, el concepto de sepsis se puede atribuir a cualquier episodio de sepsis desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria, independientemente de la edad en el momento del episodio. (66)

Durante las últimas décadas, las bacterias MDR han surgido como patógenos importantes que causan sepsis tardía en las UCIN, donde las bacterias productoras de *BLEE*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (*MRSA*), y *Acinetobacter baumannii* entre otras bacterias han sido ya identificadas como factor etiológico. (5)

### **Bacteremia:**

Se define como la identificación de bacterias en sangre independientemente de la presencia de síntomas clínicos. Debido a la sutileza e inespecificidad de los signos de infección en este periodo de la vida, los términos sepsis y bacteremia suelen considerarse sinónimos. (59,70)

Los dispositivos intravasculares necesarios para establecer un acceso estable como lo son los catéteres umbilicales (Catéter Umbilical Arterial (CUA), Catéter umbilical venoso (CUV)), catéteres centrales insertados por vía periférica (PICC), y Catéter venoso central (CVC) se asocian con un potencial significativo para producir bacteremia. (50,51,53)

Se considera una de las complicaciones más comunes en RN, en su mayoría causadas por bacterias GP que son responsables de al menos dos tercios de las infecciones, principalmente por los *CoNS* seguido de *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, los bacilos GN como *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* se han identificado como responsables de un incremento en los casos de bacteremia en las UCIN, considerado como el resultado de la colonización de sistemas de uso invasivo como los son catéteres, manejo de ventiladores, tubo orotraqueal, NPT, transfusión de hemoderivados, presentando un mayor riesgo para aparición de sepsis grave. (3,9,16,51,52,54)

### **Infecciones del tracto urinario:**

La aparición de infecciones del tracto urinario en los primeros 3 días de vida es extremadamente rara siendo menos del 1% de etiología de sepsis temprana en los Estados Unidos, y hasta un 1,8% en los países en desarrollo. Incluso en RNPT se puede decir que no se detecta ningún caso en las primeras 24 horas de vida, por esta razón no se realiza el análisis



de orina como parte de la evaluación de la sepsis neonatal temprana. Sin embargo, en los RNAT y RNPT que se sospeche sepsis tardía, si se debe considerar como parte el abordaje. (65,66)

El patógeno etiológico que con mas frecuencia se relaciona con infecciones del tracto urinario (ITU) es la *Escherichia coli* llegando a tener un 80% de aislamiento en los cultivos, con mayor presentación los RN de sexo masculino.

Se ha estudiado como factor importante para ITU, una historia de infección urinaria materna durante el embarazo, así como el antecedente de ruptura prematura de membranas (RPM). Esto se ha relacionado a que es más probable que estas madres alberguen uropatógenos transmitidos al RN que luego provocan ITU de forma ascendente. (65)

Varios estudios han examinado a los RN con ITU y tienen mayor riesgo de bacteremia y meningitis concomitantes. (64,65)

El estándar de oro es el Urocultivo, y su sensibilidad varía según la forma de recolección de la orina variando el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC). La clínica varía dependiendo de la edad, en donde los RNAT a menudo se presentan con fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), mala alimentación, vómitos, diarrea y alteración del estado de alerta. En los RNPT aunque pueden presentar síntomas similares, más del 50% tienen síntomas respiratorios como apnea, hipoxia o taquipnea. Se ha relacionado una mayor relación de ictericia con predominio de un patrón colestásico y la presencia de ITU, más que todo en neonatos de más de 8 días de vida. (63,65,66)

Las infecciones urinarias pueden ser un evento centinela ante una alteración anatómica, en estos pacientes las probabilidades de presentar ITU causadas por patógenos como los son la *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomonas aeruginosa* es mayor. La infección por GP es rara, pero casos de *Enterococcus faecalis*,

*Staphylococcus aureus*, y los *CoNS* se han identificado como factor etiológico en prematuros hasta en el 14%. El diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento son importantes para prevenir la cicatrización renal a largo plazo. Sin embargo, el aumento de la resistencia a los antibióticos puede retrasar el inicio de la terapia adecuada. <sup>(65)</sup>

### **Meningitis bacteriana:**

Es una enfermedad potencialmente mortal, que afecta de 0,1 a 0,4 por cada 1000 nacidos vivos, con una mayor incidencia en los RNPT y crónicamente hospitalizados. Aproximadamente el 10% de los RN afectados mueren y el 20-50% de los sobrevivientes desarrollan convulsiones, deficiencias cognitivas, anomalías motoras y deficiencias auditivas y visuales. <sup>(62)</sup>

Las bacterias que más se ha relacionado con meningitis son el *SGB* y *Escherichia coli*. Sin embargo desde la adecuación de la terapia intraparto, los casos de infección por *SGB* se ha reducido. Y epidemiológicamente se ha visto un incremento de bacterias GN, específicamente *Escherichia coli* resistente a los antibióticos, en infecciones de inicio temprano en RNPT y RNMBP. <sup>(60)</sup>

Los síntomas asociados con la meningitis bacteriana en los RN presentan características inespecíficas. Estas características pueden incluir fiebre, hipotermia, letargo, mala alimentación, irritabilidad, vómitos, diarrea, dificultad respiratoria, convulsiones o fontanela abombada. El análisis de LCR es esencial para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana, identificar el microorganismo causal y realizar pruebas de susceptibilidad a los antibióticos in vitro. <sup>(60)</sup>

La tinción Gram del LCR es un método rápido, económico, sencillo y la positividad depende de la concentración de bacterias en el LCR y permitirá guiar la selección de antibióticos. Los hallazgos característicos en LCR son pleocitosis, predominio polimorfonuclear, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia. <sup>(60,62)</sup>

El cultivo de LCR es el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis. La administración de antibióticos disminuye la posibilidad de positividad del cultivo de LCR. Por lo tanto, siempre que el médico sospeche meningitis, se debe realizar una PL. <sup>(61,62)</sup>

Los RN con cultivos negativos a pesar de la sospecha de meningitis a menudo reciben un ciclo completo de tratamiento con antibióticos. Este uso de antibióticos se asocia con la aparición de MDR, infecciones por hongos, y un mayor riesgo de ECN. Sin olvidar mencionar los riesgos adicionales asociados a largo plazo, donde se incluyen la necesidad de un acceso vascular central. Por lo tanto, los bebés pueden sufrir daños no solo por la meningitis sino también por las intervenciones asociadas. <sup>(62)</sup>

### **Bacterias Gramnegativas:**

#### *Pseudomonas aeruginosa:*

Es una causa bien conocida de sepsis, neumonía, conjuntivitis y endoftalmitis y se asocia con altas tasas de mortalidad. Los reservorios potenciales de en las UCIN incluyen equipos de reanimación, humidificadores, incubadoras, fórmulas, extractores de leche, fregaderos, agua del grifo, incluyendo también RN con estadías prolongadas y las manos de los trabajadores de la salud.

Entre los factores de riesgo se encuentran la intolerancia alimentaria, la necesidad prolongada de NPT y el tratamiento prolongado con antibióticos. <sup>(10,54,66)</sup>

*Klebsiella spp:*

Aunque su reservorio natural es el TGI y tracto respiratorio, se puede encontrar colonizando superficies de agua (tanques, drenajes). La *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, son patógenos bien establecidos en pacientes de UCIN que causan sepsis, ITU y neumonía. Más recientemente, se han identificado como bacterias productoras de BLEE, lo que las hace resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. <sup>(7,54.66)</sup>

*Enterobacter spp:*

Su potencial de causar infecciones intrahospitalarias en las UCIN, relacionado con otras bacterias es menos frecuente, sin embargo son patógenos MDR y pueden causar sepsis y meningitis en RNPT y se asocian con altas tasas de mortalidad. Dentro de esta familia resaltan las infecciones causadas por *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter sakazakii*. <sup>(54)</sup>

*Escherichia coli:*

Bacteria responsable de una gran mayoría de infecciones neonatales, tanto de aparición temprana como tardía, y van desde ITU, septicemia, meningitis hasta neumonía. Se puede colonizar a través del paso por el canal del parto o al entrar en contacto en casa o en el hospital. <sup>(4,7)</sup>

*Acinetobacter baumannii:*

Bacteria GN que puede vivir en piel y membranas mucosas, y colonizar ante ambientes húmedos. En personas con sistemas inmune sanos no causa infecciones, sin embargo si ha sido implicado en infecciones de predominio nosocomial como sepsis, meningitis, endocarditis y con cierta preferencia con las neumonías e ITU. Contribuye al 0.2-

6.9% de todas las bacteremias, y conforman del 8% - 25% de todas las sepsis de inicio tardío causadas por bacilos GN. La tasa de mortalidad oscila entre 20-30%. <sup>(10,27,66)</sup>

#### Otras bacterias:

También se han descrito de forma mucho menos frecuentes microorganismos que son capaces de producir infecciones muy graves con altos índices de mortalidad, tal es el caso de la *Pantoea spp* y la *Sphingomonas paucimobilis*.

La *Pantoea spp*, es un GN que puede causar bacteremias oportunistas en las UCIN. También puede causar infecciones de heridas, sinovitis, artritis séptica, osteomielitis, sepsis, peritonitis, colelitiasis, endoftalmitis, endocarditis, dacriocistitis, ITU, meningitis, abscesos cerebrales e infecciones del tracto respiratorio. Especialmente en los RN, las infecciones tienen predilección por el tracto respiratorio, lo que resulta en una insuficiencia respiratoria con una alta mortalidad. <sup>(57)</sup>

La *Sphingomonas paucimobilis* es un GN que se puede encontrar en el suelo, equipos médicos, en líquidos contaminados y en los dispositivos de asistencia respiratoria, y se ha asociado especialmente con el sistema de abastecimiento de agua de los hospitales. Puede causar bacteriemia y sepsis con mayor frecuencia, pero también neumonía, peritonitis, ITU, infecciones asociadas al catéter e infecciones de tejidos blandos. <sup>(73)</sup>

#### **Betalactamasas de espectro extendido (BLEE):**

Una de las propiedades que más ha tenido repercusión tanto en la clínica como en el tratamiento de los pacientes, es la capacidad de ciertas bacterias de generar resistencia mediada por la producción de BLEE <sup>(40)</sup>.

Son enzimas capaces de hidrolizar irreversiblemente el enlace amida del núcleo betalactámico de la penicilina y es responsable de la resistencia de éstas ante la acción de

antibióticos betalactámicos como las penicilinas, las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. (3,30,39)

Siendo la resistencia microbiana más común y de importancia en salud pública, las bacterias productoras de BLEE más frecuentes son las GN, con mayor frecuencia la *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque también han sido identificadas en otro tipo de bacterias como los son el *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Las infecciones por bacterias productoras de BLEE están directamente relacionadas al incremento de las tasas de morbimortalidad así como costos de atención médica. (2,8,10,39,40)

Los factores de riesgo para la adquisición de una infección por una bacteria GN productora de BLEE, son el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, el antecedente de hospitalización o estancia intrahospitalaria prolongada, procedimientos invasivos, la necesidad de catéteres intravasculares, NPT, VMI, uso de sonda nasogástrica y bajo peso de nacimiento, entre otros. (7,9,41)

### **Antibióticos de mayor uso en las UCIN:**

Los antibióticos son por mucho los medicamentos más utilizados en la edad neonatal, principalmente por el alto riesgo de presentar infecciones graves. Las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos se ven modificadas por factores como la barrera hematoencefálica inmadura, que permite a algunos antibióticos cruzarla de forma más fácil, y al contenido de agua corporal elevado que incrementa el volumen de distribución. (36,48)

La mayoría se utilizan con dosis extrapoladas de la edad adulta y pediátrica, a pesar de saber que la fisiología neonatal es diferente, lo que conlleva a un mayor riesgo de efectos adversos, mayor riesgo de toxicidad y falla terapéutica. (36,42)

Desde el 2002, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) publicó la recomendación de doce pasos para la prevención de la resistencia bacteriana, que refuerza la necesidad de una elección cuidadosa de antibióticos, que deben usarse durante el menor tiempo requerido, así como la restricción y adecuación según resultados microbiológicos. (2,48)

Recientemente se han dado recomendaciones para la edad neonatal en algunos antibióticos, según peso y edad gestacional, lo que ha permitido unificar y prescribir con mejor soporte científico el uso de antibióticos. (42)

La terapia empírica a menudo elegida en el contexto de la sospecha de sepsis de inicio temprano asegura la cobertura de *SGB*, *Listeria monocytogenes* y organismos GN, como *Escherichia coli* dado que comprenden los 2/3 de probabilidades etiológicas. (3,60)

Sin embargo ante la sospecha de infección de aparición tardía suelen tratarse con una terapia antimicrobiana aún más amplia para cubrir organismos adicionales en el entorno nosocomial, incluidos *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus MRSA*. La terapia con antibióticos sólo puede reducirse si los cultivos bacterianos identifican el microorganismo etiológico.

El tratamiento de primera línea más utilizado es un antibiótico betalactámico combinado con un aminoglucósido. Sin embargo, ha habido un mayor uso de alternativas, como la vancomicina y las cefalosporinas, debido al aumento de la resistencia a los fármacos entre los patógenos más comunes. (3,34,37,38,48)

A continuación se mencionan los principales características de los antibióticos de uso más frecuente en la unidad neonatal:

---

<p><b>β-lactámicos</b> <sup>(42)</sup></p> <p><u>Ampicilina</u></p>	<p>Acción contra SGB, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Escherichia coli</i></p> <p>La vida media de eliminación disminuye después de la primera semana de vida desde 3 a 5 h (<math>\leq 7</math> días) hasta 2 a 4 h (8-28 días), las dosis varían de acuerdo con este parámetro</p> <p>La penetración de ampicilina en el LCR oscila entre 11 a 65%</p>
<p><u>Piperacilina-tazobactam</u></p>	<p>Derivado de ampicilina que se usa en combinación con tazobactam, un inhibidor de β-lactamasas</p> <p>Amplio espectro antimicrobiano (GP, GN y anaerobios estrictos)</p> <p>Buena tolerancia en RNMBP</p> <p>Efectos adversos limitados</p> <p>Es el cuarto antibiótico más común prescrito en la UCIN</p>
<p><b>Cefalosporinas</b> <sup>(42)</sup></p> <p><u>Cefotaxima</u></p>	<p>Tercera generación</p> <p>Actividad para GP, y GN</p> <p>Carece de actividad contra GN no fermentadores (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>), <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Enterococcus spp</i> y anaerobios estrictos</p> <p>Mínima metabolización hepática</p> <p>Amplia distribución a LCR y secreción bronquial</p> <p>Utilidad en RN es limitada: su uso en RNPT se asocia a mayor mortalidad</p> <p>En RNPT, aumenta el riesgo de candidiasis, sepsis, ECN e infecciones por bacterias MDR</p> <p>Uso restringido a Meningitis bacteriana por GN sensibles y en caso de sospecha de sepsis temprana con falla renal</p>
<p><u>Ceftazidima</u></p>	<p>Tercera generación</p> <p>Amplio espectro con actividad antipseudomonas</p> <p>Bactericida</p> <p>Distribución a LCR, bilis, secreción bronquial, tejido pulmonar, líquido ascítico, oído medio</p> <p>Usado para tratamiento de meningitis y sepsis neonatal por GN susceptibles como <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Resistencia para <i>Serratia</i> y enterobacterias</p>
<p><u>Cefepime</u> <sup>(43)</sup></p>	<p>Cuarta generación</p> <p>Se distribuye ampliamente en LCR, bilis, secreciones bronquiales, tejido pulmonar, líquido ascítico, oído medio</p>

---



---

	Tratamiento para infecciones por GN como <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Serratia marcescens</i>
<b>Carbapenémicos</b>	Actividad contra GN, GP y anaerobios estrictos
<u>Meropenem</u> <sup>(42)</sup>	<p>Bien tolerado en RNAT y RNPT</p> <p>Se usa para infecciones intraabdominales complicadas (consideradas polimicrobianas), ECN y sepsis causadas por patógenos GN MDR y anaerobios estrictos</p> <p>Penetración en el LCR de hasta 70%</p> <p>Se debe reservar para RNPT con sospecha o confirmación de sepsis tardía por GN, especialmente productores de BLEE</p>
<u>Ertapenem</u> <sup>(44)</sup>	<p>Amplio espectro frente a bacterias GN y GP, aerobias y anaerobias</p> <p>No es activo contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>.</p> <p>No es apropiado para infecciones graves de adquisición nosocomial</p> <p>Debería reservarse para el tratamiento de infecciones producidas por BLEE</p> <p>No está aprobado su uso en RN</p>
<b>Aminoglucósidos</b>	Bactericida
<sup>(42)</sup>	<i>Efecto postantibiótico</i> : periodo durante el cual el antibiótico continúa suprimiendo el crecimiento bacteriano a pesar de las concentraciones plasmáticas por debajo de la CIM. Este efecto sumado al mecanismo bactericida facilita su administración con menor frecuencia
<u>Gentamicina y Amikacina</u>	<p>Eliminación casi exclusivamente renal</p> <p>Pueden causar ototoxicidad la que generalmente es irreversible</p> <p>Eficaz contra la mayoría de los GN</p> <p>Combinada con <math>\beta</math>-lactámicos, proporciona actividad sinérgica contra las bacterias más importantes causantes de la sepsis precoz como son <i>SGB</i> y <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p>Uso autorizado para sepsis neonatal, meningitis, ITU, neumonía, piel/tejidos blandos e infecciones intraabdominales</p>

---

---

<b>Quinolonas</b> <sup>(42)</sup> <u>Ciprofloxacino</u>	Bactericida contra un amplio espectro de GN y GP No se considera un tratamiento de primera línea para la sepsis neonatal Se usa en infecciones graves causadas por <i>Enterobacter spp.</i> resistente al tratamiento estándar y cuando existe un mayor riesgo de meningitis y absceso cerebral secundario
<b>Fosfomicina</b> <sup>(46)</sup>	Bactericida Disponibilidad limitada en RNPT La posible aplicabilidad de la fosfomicina es donde la resistencia está principalmente mediada por BLEE Se debe considerar su utilidad en organismos resistentes a los carbapenémicos
<b>Sulfas</b> <u>TMP-SMX</u> <sup>(42)</sup>	La combinación de trimetoprim (TMP), un análogo de pirimidina, y sulfametoxazol (SMX), una sulfa de acción intermedia, perteneciente a la familia de las sulfonamidas Actúan en la biosíntesis de ácidos nucleicos bacterianos Respuesta adecuada para infección por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

---

Es importante resaltar que el uso excesivo de antibióticos ha favorecido el rápido aumento de organismos MDR en las UCIN. Los RN con sepsis causada por MDR tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, dado que pueden pasar días antes de que estén disponibles las susceptibilidades a los antibióticos y se conozca el grado de resistencia a los medicamentos, para que se inicie una terapia antibiótica eficaz. <sup>(1)</sup>

El uso de antibióticos específicos, la duración del tratamiento, la dosis total en gramos y el intervalo en el desarrollo de sepsis neonatal por GN, son factores importantes para favorecer la colonización y el riesgo de bacteremia posterior. Así como la duración de la VMI, tiempo de hospitalización, terapia antibiótica empírica inicial, entre otros son factores que se asocian a la aparición de estas infecciones. <sup>(15,16,37,38)</sup>

El tratamiento empírico adecuado en las infecciones bacterianas graves tiene una importancia crucial en la reducción de la mortalidad, siendo una práctica constante a pesar de los hemocultivos negativos, esto es debido a la inespecificidad de la clínica propias del grupo de edad neonatal o a hallazgos de laboratorio sugestivos. <sup>(1,11,17,34)</sup>

El aumento en las infecciones intrahospitalarias asociadas con bacterias GN se han asociado a una alta morbilidad y mortalidad, elevando los costos hospitalarios cuando se detectan cepas MDR. <sup>(2,34)</sup>

Existen datos que reportan que los efectos a largo plazo de antibióticos tienen efecto en el microbioma intestinal y en el desarrollo de enfermedades atópicas <sup>(34)</sup>. La creciente carga de organismos GN, en particular *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.* y *Escherichia. coli*, podrían representar una amenaza en los próximos años. <sup>(15)</sup>

Página dejada en blanco intencionalmente

## CAPÍTULO 3

### METODOLOGÍA

#### **Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo donde se recolectaron cultivos positivos para bacterias GN, en cualquier medio (sangre, orina, secreción bronquial, líquido cefalorraquídeo, secreción ocular), en RN que fueron internados en la UCIN del Hospital Regional Materno Infantil.

Del grupo se documentaron diferentes variables para correlacionar la posibilidad de riesgo de infección con factores del huésped, periodo prenatal, neonatales y del manejo intrahospitalario.

#### **Clasificación del estudio:**

El estudio es original, dado que hasta el momento no se han reportado en la población neonatal mexicana documentos o estudios de las características planteadas.

#### **Fundamentos para el diseño del estudio:**

Las bacterias GN constituyen parte importante de las bacterias que colonizan las superficies y a los pacientes en las UCIN, y han ido a través de los años incrementando su capacidad de diseminación, siendo capaces de producir cambios en el microbioma del RN, favoreciendo su propagación, y convirtiéndose en un factor relacionado en el incremento de morbilidad y mortalidad de la población neonatal.

Conocer la epidemiología de las UCIN, es una de las actividades epidemiológicas que a través de los años se ha sugerido para implementar planes de prevención ante infecciones, por lo que iniciar con los microorganismos a los que se les reconoce como agentes etiológicos de sepsis en los RN en la actualidad, que incrementan la posibilidad de complicaciones, así como su comportamiento frente a factores propios del paciente, y de la UCIN se convierte en el primer paso para mejorar el manejo de estos pacientes.

### **Fundamentos para la selección de la población de pacientes:**

Los pacientes en edad neonatal, y en mayor frecuencia los RNPT, o con patologías que requieren intervención médica de algún tipo de índole, son la población que se maneja en el hospital donde se llevó a cabo este estudio. Son pacientes que en su inmensa mayoría por su propia prematurez, son propensos a estancias intrahospitalarias prolongadas, invasión por dispositivos médicos, los cuales incluyen el uso de VMI, acceso de catéteres intravasculares o sondas.

Sumado a estos factores propios de la hospitalización, se tomaron en cuenta los factores propios del embarazo y periodo perinatal, que pueden condicionar o afectar de forma importante al producto, como vía de nacimiento, factores infecciosos maternos y detección de enfermedades metabólicas.

Se tomaron datos y medidas antropométricas al nacimiento, peso, talla, perímetro cefálico, valoración del Apgar, así como la presencia o no de malformaciones. También se identificaron los medicamentos administrados, y la necesidad de haber requerido hemoderivados, uso de NPT y alimentación enteral con LM o Fórmulas.

Estos factores previamente mencionados, permitieron crear una población llena de fundamentos para ser ampliamente estudiada, y determinar la relación de colonización o infecciones por algún germen GN.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Población:**

Para fines de este proyecto se incluyeron todos los cultivos positivos para GN en diferentes medios (Sangre, Orina, líquido cefalorraquídeo, Secreción bronquial, secreción de piel o mucosas), en pacientes en edad neonatal, tanto a término como pretérmino, y que haya estado bajo cuidados en el área de Neonatología del Hospital Regional Materno infantil en el periodo comprendido desde el 1 de marzo al 31 de agosto de 2021.

### **Criterios de inclusión:**

1. Un cultivo con un aislado de bacterias Gram negativas (Sangre, Orina, líquido cefalorraquídeo, Secreción bronquial, secreción de piel o mucosas)
2. Recién nacidos de ambos sexos y cualquier edad gestacional, ingresados en la sala de cuidados especiales del Hospital Regional Materno Infantil (Incluye también los nacidos fuera y los transferidos).

### **Criterio de exclusión:**

1. Imposibilidad de obtener las muestras biológicas necesarias.
2. Cualquier cultivo negativo para el crecimiento bacteriano.
3. Cualquier cultivo con bacterias Grampositivas o crecimiento de hongos.

### **Criterios de eliminación:**

1. No aplican

## EVALUACIONES DEL ESTUDIO

### Metodología de la Investigación:

Se realizó un estudio prospectivo, donde se buscó intencionadamente la identificación de algún cultivo positivo para bacterias GN, en la población neonatal que requirió manejo intrahospitalario del HRMI, y los datos se documentaron en una tabla de Excel, donde se recolectaron y tabularon diferentes variables clínicas de cada paciente.

<i>Variables recolectadas y tabuladas en el estudio</i>		
Vía de nacimiento	Ordinal dicotómica	Vaginal Abdominal
Sexo	Ordinal dicotómica	Femenino Masculino
Edad del RN al momento del aislamiento del GN	Cuantitativa continua	Días de vida al momento del aislamiento
Microorganismo aislado	Cualitativa nominal	Bacteria identificada en medio de cultivo
Antibiograma	Ordinal nominal	(Antibióticos con y sin sensibilidad a la bacteria aislada) Sensible Intermedio Resistente No aplica
Tipo de antibiótico utilizado	Cualitativa nominal	Antibiótico recomendado en terapéutica
Otros medicamentos utilizados en el manejo	Cualitativa nominal	Cafeína Omeprazol Ranitidina
Uso de catéteres	Cualitativa ordinal	Umbilical arterial Umbilical venoso PICC Catéter venoso central
Apoyo de oxígeno	Cualitativa ordinal	Ventilación no invasiva (CPAP, CNAF) VMI VAFO
Nutrición parenteral	Cualitativa dicotómica	No



Nutrición enteral	Cualitativa ordinal	Sí (días que se utilizó) Leche materna Leche de banco Fórmula industrializada
Tipo Hemoderivados	Cualitativa ordinal	Paquete Globular Plasma fresco congelado Concentrados plaquetarios Crioprecipitados

Al tabular nuestros datos se clasificaron los hallazgos de los cultivos en 4 grupos, los cuales se mencionan a continuación:

#### *Clasificación de categorías nosológicas*

Colonización	Definido para este estudio como la determinación de cultivos positivos para GN de secreción bronquial, ocular y otras mucosas.
ITU	Definido para este estudio como el hallazgo de Urocultivo positivo para bacterias GN
Meningitis	Definido para este estudio como cultivo de LCR positivo para bacterias GN
Sepsis/Bacteremia	Definido para este estudio, como cualquier hemocultivo positivo (punción/catéter) para bacterias GN

#### **Técnicas de análisis estadístico:**

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar el grupo de estudio.

Se mostraron datos como *porcentajes* que nos permitieron definir las relaciones entre dos cantidades, para evaluar el análisis de las variables cualitativas relacionadas con factores maternos y neonatales y los hallazgos con respecto a las categorías nosológicas.

La *prueba de  $X^2$*  se usó para buscar asociación entre las variables nosológicas y las variables dicotómicas, mediante el análisis de proporciones, considerándose una diferencia significativa entre los grupos de estudio una  $p < 0.05$ .

El *Likelihood Ratio (razón de verosimilitud)*, se usó para evaluar la probabilidad de presentar la enfermedad en el grupo que se aisló un cultivo positivo.

Sus valores para la interpretación en este estudio se mencionan a continuación:

*Interpretación clínica de la razón de verosimilitud (likelihood ratio)*

---

LR + > 10: Posibilidad alta: Test excelente

LR + entre 5.1-10: Posibilidad moderado: Test Bueno

LR+ entre 2.1-5: Posibilidad pequeña: Test malo

LR + < 2: Posibilidad insignificante: Test inútil

LR: 1: Sin Cambios

---

LR: Likelihood Ratio

---

Las variables ordinales, se describieron como *medianas y rangos intercuartiles*. Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas no paramétricas como la prueba de la mediana y la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró diferencia significativa entre los grupos de estudio si la  $p$  es  $< 0.05$

La *prueba de la mediana* nos permitió comparar las medianas de dos muestras y determinar si pertenecen a la misma población con la misma mediana. Se calcularon los datos conjuntamente, y posteriormente se situaron los datos por encima y debajo de la mediana, y se analizaron si las frecuencias observadas difieren de las esperadas. Esto se representó por el diagrama de cajas y bigotes.

La *prueba de Kruskal- Wallis* permitió el análisis al comparar más de 3 grupos de rangos y determinar si presentaban diferencia significativa entre la mediana de cada uno de ellos. Esto se representó por el diagrama de cajas y bigotes.

Los datos fueron registrados en una base de datos en Excel donde se integró la información de los resultados obtenidos y fueron sometidos a un análisis estadístico de las variables. El análisis de datos se hizo en SPSS, de IBM Corporation, v24, licencia institucional de ITESM.

Únicamente los investigadores tuvieron acceso a los datos recopilados durante el estudio. Los investigadores fueron los encargados de recabar y recolectar los resultados de los cultivos para aislamiento de cultivo GN, así como la recolección de datos del recién nacido a través de la revisión de expediente médico.

La identidad de los pacientes fue manejada como confidencial en todo momento y ninguna persona externa a la investigación puede alterar, utilizar o divulgar la información recolectada.

Página dejada en blanco intencionalmente

## CAPITULO 4

### RESULTADOS

Se incluyeron todos los cultivos con aislamiento de bacterias GN y que se hayan tomado a pacientes atendidos en la unidad de atención de Neonatología del HRMI.

El total de cultivos identificados fue de 173, de los cuales 59 (34.15%) provenían de neonatos femeninos mientras que 114 (65.9%) provenían de neonatos del sexo masculino.

Analizamos las variables que se consideran factores de riesgo para sepsis en los pacientes de edad neonatal, así como variables antropométricas el momento del nacimiento, los cuales se mencionan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Análisis de variables neonatales

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana (a)</b>
Edad a la toma del cultivo (b)	0	174	24.5 (9-45)
Cuidado prenatal (c)	0	20	5 (4 - 7)
Edad gestacional al nacer (d)	24	41	32.1 (26 - 36)
Apgar 1 min	0	9	7 (5 - 8)
Apgar 5 min	1	9	8 (8 - 9)
Peso al nacer (e)	540	3990	1445 (540 - 2370)
Talla (f)	26	54	37 (32 - 46)
Circunferencia cefálica (f)	22	39	30 (24 - 33)

**Nota:** a Rangos intercuartiles, b días, c #citas, d semanas, e gramos, f centímetros

Se analizaron factores demográficos maternos los cuales se representan en la tabla 2.

**Tabla 2.** Análisis de características demográficas maternas

	<b>Total (173)</b>	<b>%</b>
<i>Ocupación materna</i>		
Ama de casa	146	84.4%
Estudiante	5	2.9%
Técnica	7	4.0%
Profesional	3	1.7%
Vendedora	4	2.3%
Migrante	4	2.3%
Profesora	4	2.3%
Consumo de tabaco	17	9.8%
Consumo de alcohol	19	11%
Consumo de drogas	10	5.8%
Marihuana	1	0.6%
Metanfetaminas	9	5.2%
Benzodiacepinas	1	0.6%
Embarazo múltiple	20	11.6%
Esteroides prenatales	42	24.3%
Trabajo de parto prolongado	3	1.7%
Infección vaginal	27	15.6%
Bacteriuria	36	20.8%
Estado SGB (No realizado)	173	100%
Corioamnionitis	2	1.2%
Fiebre intraparto	2	1.2%
Infección materna	10	5.8%
RPM > 18 horas	32	18.5%
<i>Tipo de parto</i>		
Vaginal	63	36.4%
Cesárea	110	63.6%
Líquido amniótico meconial	9	5.2%
Hipertensión Arterial Materna crónica	1	0.6%
Hipertensión gestacional	6	3.5%
Preeclampsia	17	9.8%
Eclampsia	2	1.2%
DM tipo 2 Pregestacional	7	4%
Diabetes gestacional	22	12.7%
RCIU	20	11.6%
Malformaciones congénitas	32	18.5%
<b>Notas:</b> %: Porcentaje, SGB: <i>Cultivo estreptococo grupo B</i> , RPM: Ruptura prematura de membranas, DM: Diabetes mellitus, RCIU: Retardo de crecimiento intrauterino		

Los resultados de los cultivos se dividieron de acuerdo con la clasificación clínica mencionada, donde se representa la edad de presentación de cada una de las entidades, como se describe en la Tabla 3.

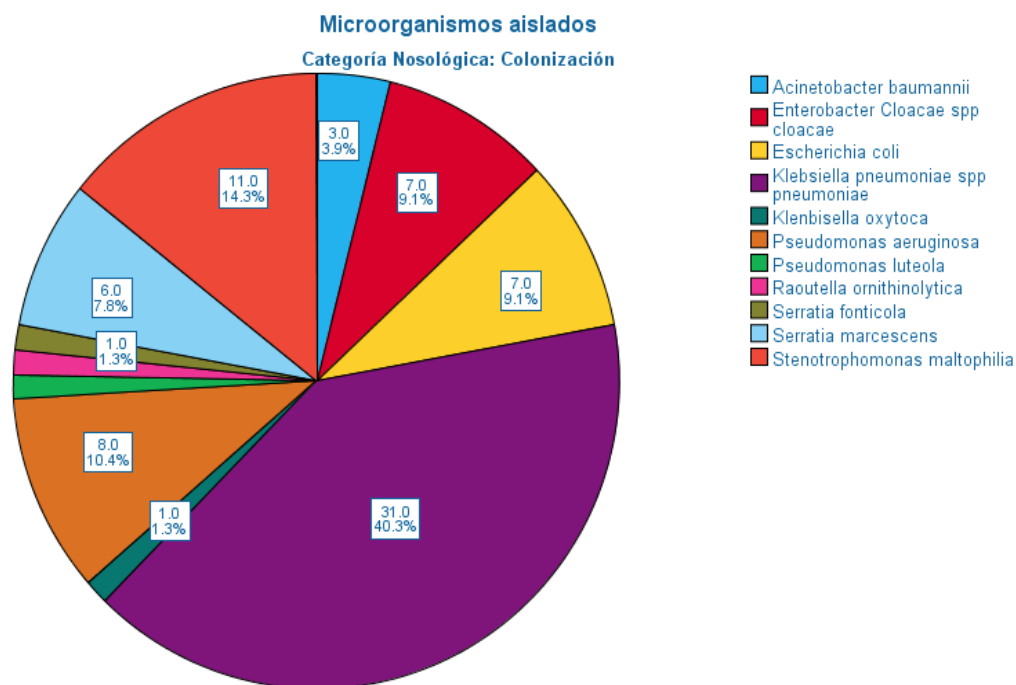
**Tabla 3.** Clasificación nosológica de los resultados de los cultivos

	<b>n</b>	<b>Edad al diagnóstico mínima (a)</b>	<b>Edad al diagnóstico máxima (a)</b>	<b>Mediana y RIC (b)</b>
Colonización	77	3	174	26 (14-45.5)
ITU	20	2	56	19 (5.5-25)
Meningitis	2	6	21	13.5(4.5-21)
Sepsis/Bacteriemia	74	0	174	16 (5-51.2)

Notas: n: total de cultivos, a: días, b RIC: rangos intercuartiles

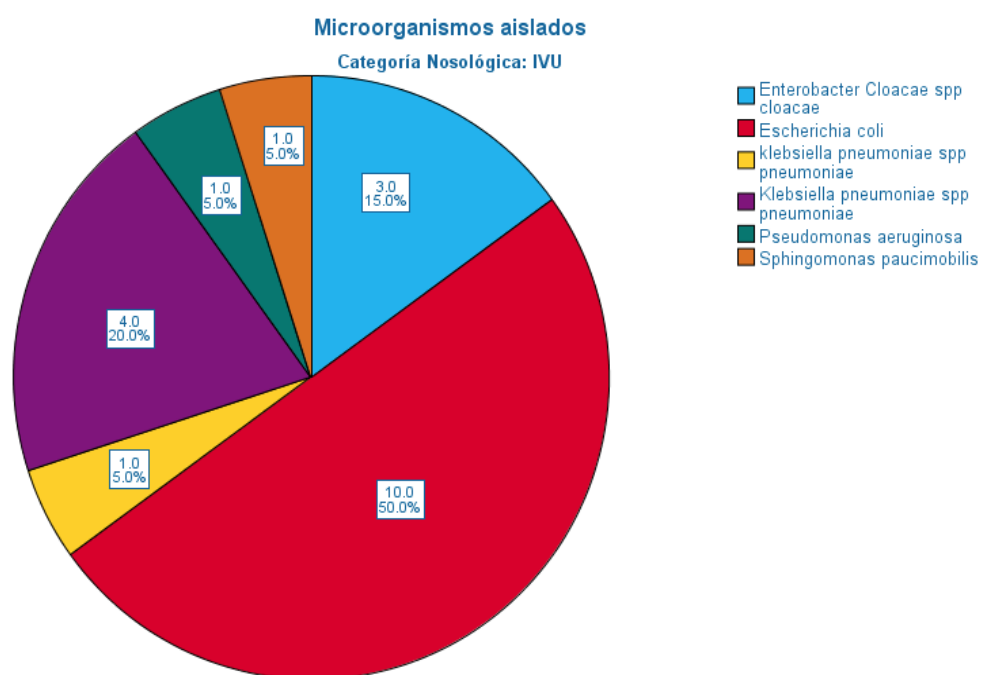
Se realizó la categorización de los 4 grupos, identificando los gérmenes aislados, los cuales se mencionan en las siguientes gráficas:

**Gráfica 1.** Caracterización de microorganismos GN aislados que se clasificaron como Colonización



Predomina la *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Pseudomonas aeruginosa*, y *Escherichia coli*, y al identificar MDR en este grupo de colonización se identificó que un 64.9%(n:50) eran bacterias MDR, encabezando el grupo la *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Enterobacter cloacae*, y *Escherichia coli*.

**Gráfica 2.** Caracterización de microorganismos GN aislados clasificados como infección de tracto urinario.



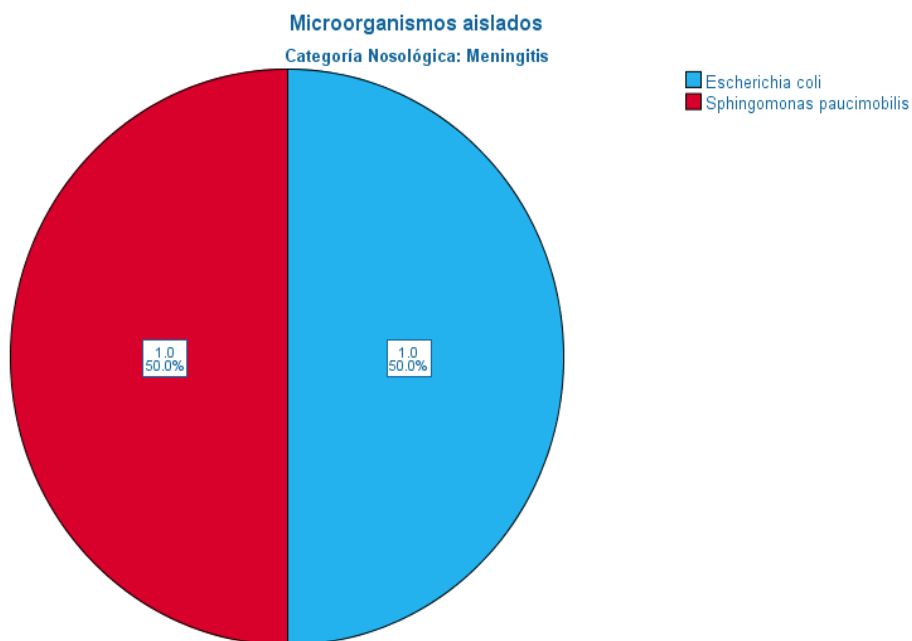
Se idéntico una predominancia de aislamiento de *Escherichia coli* en un 50% (n:20) de los cultivos, seguido de *Klebsiella pneumoniae* en un 25%, *Enterobacter cloacae* en un 15% y en menor proporción *Pseudomonas aeruginosa* y *Sphingomonas paucimobilis*.

Se identifico como MDR el 50% de los aislamientos de patógenos en tracto urinario, dado principalmente por la *Escherichia coli*.



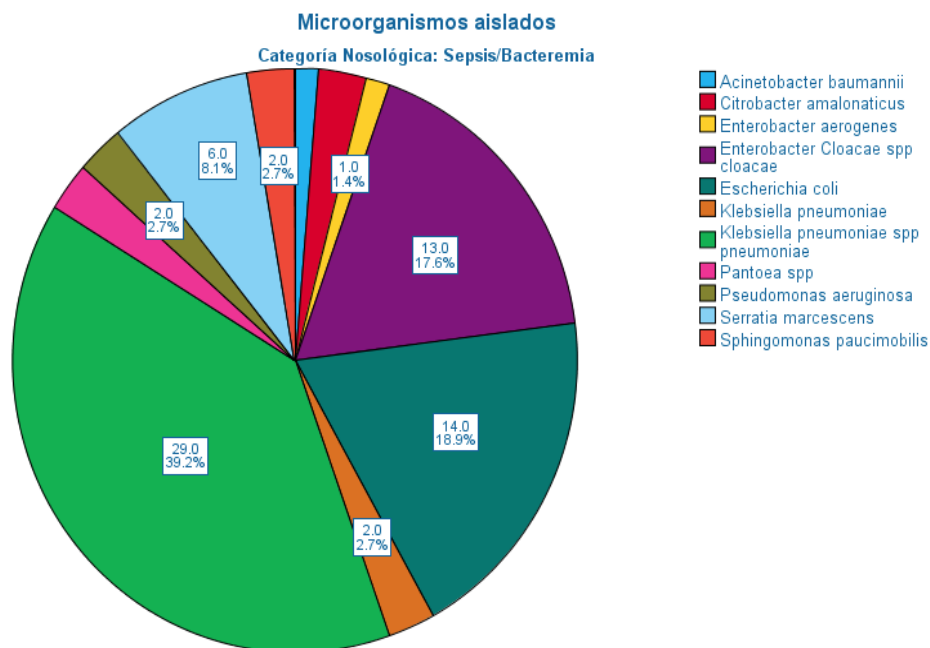
En la gráfica 3, se muestra el aislamiento microorganismos GN en líquido cefalorraquídeo en dos pacientes, en los que se identificó en uno *Escherichia coli* la cual fue identificada como cepa MDR y en el otro *Sphingomonas paucimobilis*.

**Gráfica 3.** Caracterización de microorganismos aislados en Meningitis



La *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivos, se aisló en un 41.9%, seguido en frecuencia por *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, en un 18.9% y 17.6% respectivamente. Otros gérmenes que fueron identificados en menor proporción fueron *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, como se ve en la gráfica 4.

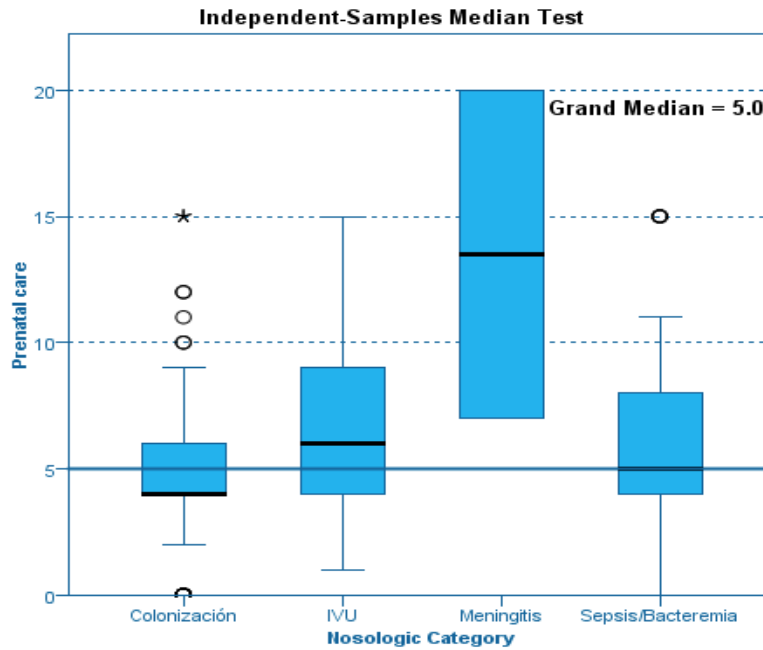
**Gráfica 4.** Caracterización de microorganismos GN aislados clasificados como Sepsis/Bacteriemia



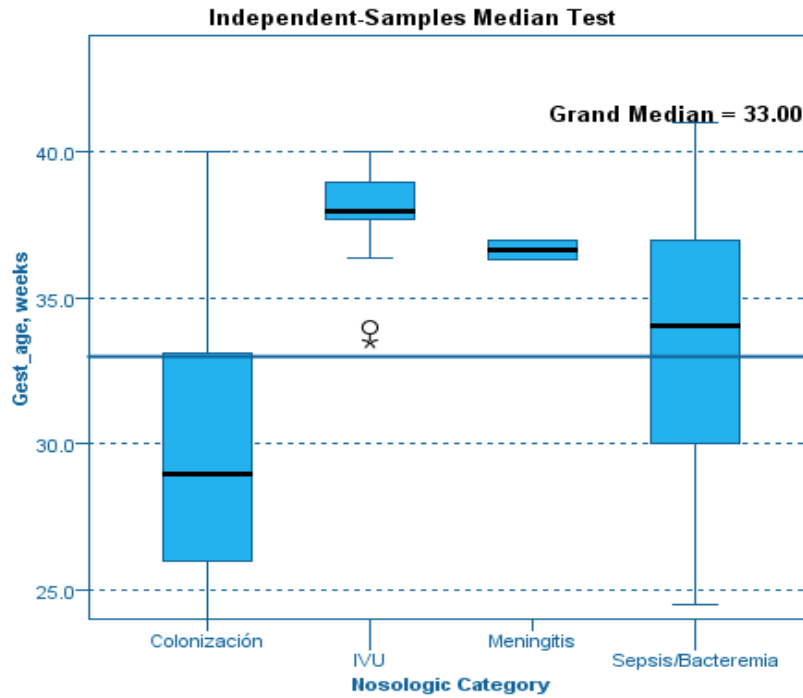
En este grupo, de un total de 74 cultivos recolectados, se identificó que el 23% (n:17) eran cepas no MDR, en especial de *Escherichia coli*, y *Enterobacter cloacae*.

Se aplicó la prueba de la mediana para la comparación de diferentes variables categóricas, dentro del análisis realizado se evidencio gran significancia en la asociación de los cultivos positivos para GN con la cantidad de controles prenatales, edad gestacional y peso al nacer, como se puede ver en la gráfica 5.

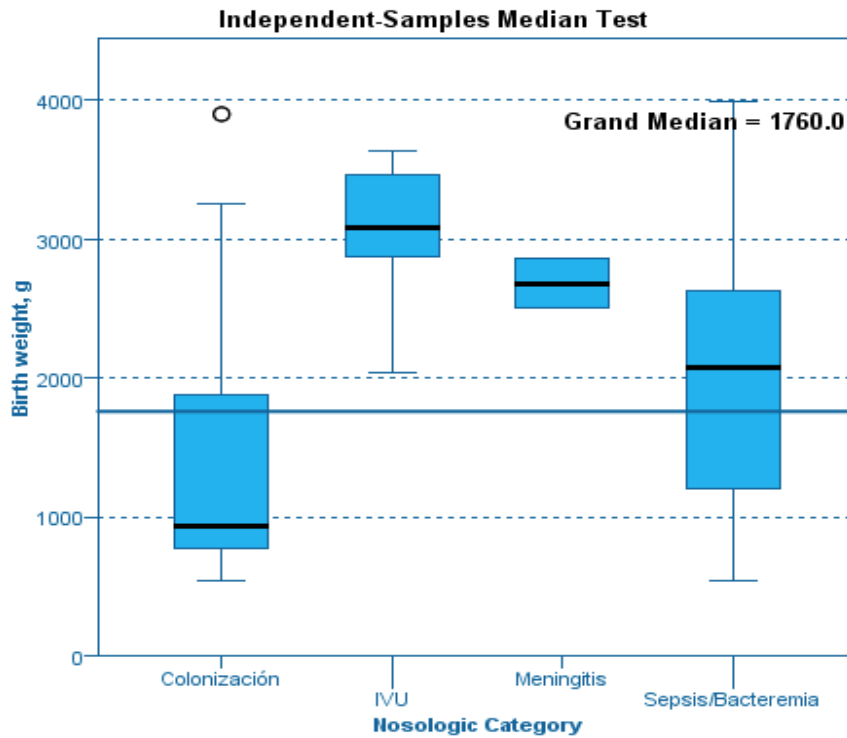
**Gráfica 5.** Comparación de variables maternas por categoría nosológica



5. 1 Comparación control prenatal según categoría nosológica . Prueba de la mediana, p 0.006



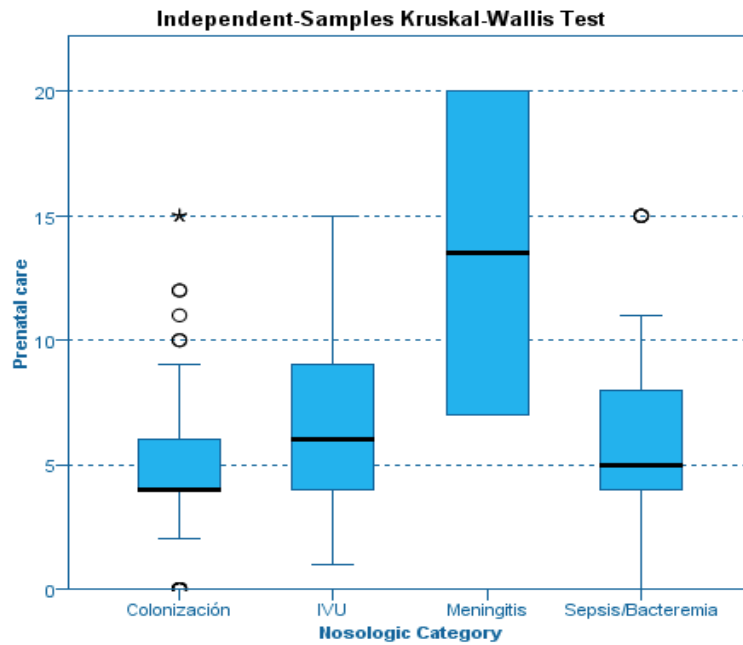
5. 2 Comparación de Edad gestacional con categorías nosológicas. Prueba de la mediana, p 0.001



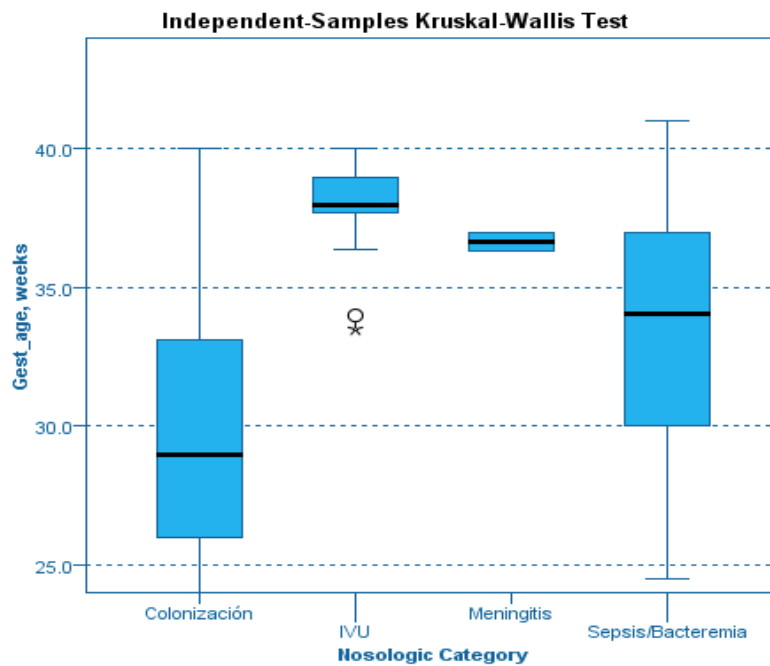
5. 3 Comparación de Peso al nacer con categorías nosológicas. Prueba de la mediana,  $p < 0.001$

Así mismo, al aplicar la prueba de Kruskal Wallis para el análisis de las variables, en contraste con la categoría nosológica, también evidenciamos un nivel de significancia importante para este tipo de variables, como se muestra en la gráfica 6.

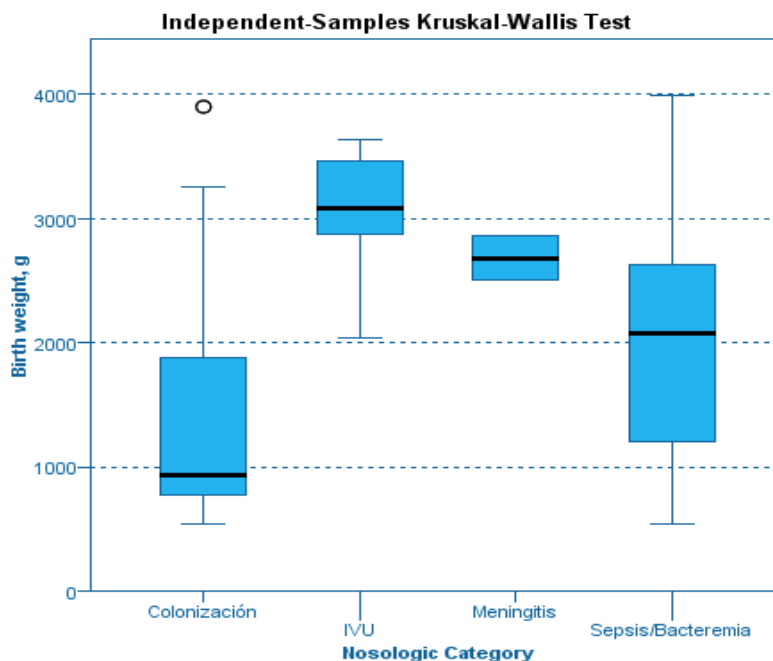
**Gráfica 6.** Asociaciones entre variables maternas y categorías nosológicas



6. 1 Asociación entre control prenatal y categorías nosológicas. Test de Kruskal-Wallis, p 0.046



6. 2 Asociación entre edad gestacional y categorías nosológicas. Prueba de Kruskal- Wallis, p 0.001



6. 3 Asociación entre peso al nacer y categorías nosológicas. Test de Kruskal-Wallis p 0.001

Se identificó la distribución de cada categoría nosológica según el género del paciente el cual se presenta en la siguiente tabla.

**Tabla 4.** Distribución de sexo por categoría nosológica

	<b>Colonización</b> <b>n (%)</b>	<b>ITU</b> <b>n (%)</b>	<b>Meningitis</b> <b>n (%)</b>	<b>Sepsis/Bacteriemia</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>n (%)</b>
<b>Femenino</b>	31 (40.3)	2 (10)	2 (100)	24 (32.4)	59 (34.1)
<b>Masculino</b>	46 (59.7)	18(90)	0(0)	50(67.6)	114(65.9)

**Nota:** n: total, %: porcentaje.

Se evaluó la estimación de verosimilitud al asociar diferentes factores prenatales con el aislamiento de cultivos positivos, como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5.** Estimación de las razones de verosimilitud de la asociación de diferentes factores perinatales maternos con el aislamiento de microorganismos GN

	<b>Cultivos positivos por gramnegativos</b>		<b><i>p</i> *</b>	<b>LR</b>
Consumo drogas	Sí	10	0.016	10.2
	No	163		
Esteroides prenatales	Sí	42	0.03	13.5
	No	131		
Rpm > 18 horas	Sí	32	0.001	16.9
	No	141		

Nota: \* Chi cuadrado  $p < 0.05$  IC 95% LR: Likelihood Ratio

La asociación de la ocupación materna al momento del nacimiento con la categoría nosológica del aislamiento del cultivo nos arrojó un nivel de significancia muy bajo de  $p = 0.2$ .

De forma relevante como se menciona en la tabla 5, se encontró una asociación significativa del consumo materno de drogas con la ocurrencia de colonización bacteriana en los RN, evidenciando un aumento de la razón de verosimilitud hasta 10.2 veces al compararlo con la tasa de colonización en los hijos de madres que no consumían drogas.

No se documentó ninguna asociación entre embarazos múltiples ( $p 0.34$ ) o labor prolongada y la ocurrencia de aislamientos de microorganismos GN ( $p 0.8$ ).

En nuestra serie encontramos una fuerte asociación entre el no uso de esteroides prenatales y la ocurrencia de infección urinaria en los RN, la razón de verosimilitud para IVU se incrementó hasta 13.5 veces en los hijos de madres que no recibieron esteroides prenatales. ( $p 0.038$ )

**Tabla 6.** Estimación de las razones de verosimilitud de la asociación de diferentes factores perinatales maternos con las categorías nosológicas

	Colonización	ITU	Meningitis	Bacteriemia/ Septicemia	<i>p</i> *	LR
Tabaco						
Sí	9	2	0	6	0.85	--
No	68	18	2	68		
Alcohol						
Sí	12	3	0	4	0.20	--
No	65	17	2	7		
Drogas						
Sí	9	0	0	1	0.030	10.287
No	68	20	2	73		
Embarazo múltiple						
Sí	10	0	0	10	0.34	--
No	67	20	2	64		
Esteroides prenatales						
Sí	23	0	0	19	0.03	13.564
No	54	20	2	55		
Infección vaginal						
Sí	12	1	0	14	0.44	--
No	65	19	2	60		
Preeclampsia						
Sí	8	3	0	8	0.73	--
No	71	17	2	66		
Diabetes Gestacional						
Sí	8	2	0	11	0.848	--
No	68	18	2	63		
RPM>18horas						
Sí	23	0	0	9	0.004	16.997
No	54	20	2	65		
Tipo de Parto						
Vaginal	27	10	1	25	0.56	--
Cesárea	50	10	1	49		

**Nota:** \* Chi cuadrado LR: Likelihood Ratio  $p < 0.05$

No documentamos ninguna asociación del antecedente materno de infección vaginal, bacteriuria asintomática, fiebre materna intraparto, corioamnionitis, o infección materna, con la ocurrencia de las infecciones por Gram negativos en los RN. Tampoco con la asociación



de la vía de nacimiento, entre el antecedente de líquido amniótico meconial, hipertensión materna crónica, hipertensión materna asociada al embarazo, preeclampsia, eclampsia, antecedente de diabetes materna tipo 2, diabetes gestacional ni retardo del crecimiento intrauterino, con la ocurrencia de infección neonatal por GN.

En cuanto al uso de antibióticos, se analizó en busca de asociación del uso de cada uno de ellos y la ocurrencia de infección por GN en los RN. No documentamos ninguna asociación entre el uso de Ampicilina (101 casos), Ampicilina/sulbactam (106 casos), Fosfomicina (154 casos), Cefuroxima (75 casos), Axetil-Cefuroxima (78 casos), TMP/SMZ (160 casos), Metronidazol (3 casos), Anfotericina (2 casos) ni Caspofungina (3 casos).

Para el resto de los antibióticos como la Amikacina, Cefalotina, Ciprofloxacino, Ceftriaxona, Ertapenem, Cefepime, Nitrofurantoína, Gentamicina, Meropenem, Norfloxacina, Cefotaxima, y Ceftazidima, se documentó para todos ellos una asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de Sepsis/Bacteriemia en los neonatos que recibieron estos antibióticos, como se menciona en la siguiente tabla.

**Tabla 7.** Estimación de las razones de verosimilitud de la asociación del uso de antibióticos y categoría nosológica

	Colonización	ITU	Meningitis	Sepsis/ Bacteriemia	p*	LR
<b>Ampicilina</b>						
Sí	40	15	1	45	0.281	--
No	37	5	1	29		
<b>Ampi/sulbactam</b>						
Sí	43	15	1	47	0.422	--
no	34	5	1	27		
<b>Amikacina</b>						
Sí	63	20	2	71	0.010	13.02
No	14	0	0	3		
<b>Cefalotina</b>						
Sí	59	19	2	70	0.006	12.81
No	18	1	0	4		
<b>Ciprofloxacino</b>						
Sí	66	19	2	72	0.027	10.59
No	11	0	0	2		
<b>Ceftriaxona</b>						
Sí	60	19	2	70	0.012	11.45
No	17	1	0	4		
<b>Ertapenem</b>						
Sí	54	19	1	67	0.002	14.73
No	23	1	1	7		
<b>Cefepime</b>						
Sí	66	20	2	72	0.025	10.74
No	11	0	0	2		
<b>Fosfomicina</b>						
Sí	63	19	2	70	0.060	--
No	14	1	0	4		
<b>Nitrofurantoína</b>						
Sí	58	17	2	69	0.022	10.29
No	19	3	0	5		
<b>Gentamicina</b>						
Sí	66	20	2	72	0.025	10.74
No	11	0	0	2		
<b>Meropenem</b>						
Sí	64	20	2	71	0.019	11.62
No	13	0	0	3		
<b>Norfloxacina</b>						
Sí	63	20	2	71	0.010	13.02
No	14	0	0	3		
<b>Cefuroxima</b>						
Sí	26	13	1	35	0.066	--
No	51	7	1	39		

Cefuroxima							
Axetil							
Sí	32	11	2	33	0.305	--	
No	45	9	0	41			
TMP-STX							
Sí	69	19	2	70	0.629	--	
No	8	1	0	4			
Cefotaxima							
Sí	62	20	2	71	0.006	14.47	
No	15	0	0	3			
Ceftazidima							
Sí	65	20	2	72	0.014	12.20	
no	12	0	0	2			
Metronidazol							
Sí	3	0	0	0	0.283	--	
no	74	20	2	74			
Fluconazol							
Sí	24	1	0	6	0.001	17.54	
No	53	19	2	68			
Anfotericina							
Sí	1	1	0	0	0.322	--	
No	76	19	2	74			
Caspofungina							
Sí	3	0	0	0	0.283	--	
no	74	20	2	74			
Cafeína							
Sí	56	0	0	30	0.000	49.66	
No	21	20	2	44			

Nota: \* X<sup>2</sup>, p IC 95%: < 0.05, LR: Likelihood Ratio

El uso de Fluconazol se encontró significativamente asociado con mayor frecuencia de colonización bacteriana por GN. Es muy importante recalcar que se ha establecido asociación, mas no causalidad, dadas las limitantes inherentes al diseño del estudio, observacional, prospectivo y descriptivo. Sin embargo, creemos que convendría diseñar un estudio posterior para dilucidar la posible relación causal de estas exposiciones.

No se encontró asociación del uso de esteroides postnatales ni omeprazol con la ocurrencia de infecciones por GN.

Interesantemente, se documentó un efecto protector, estadísticamente significativo, del uso de Cafeína y menor ocurrencia de IVU y Sepsis/bacteriemia, aunque también se asoció a mayor tasa de colonización, por organismos GN.

Se documentó una asociación estadísticamente significativa de la mediana de la duración en días de CUV, CUA, la colocación del primer PICC y el segundo PICC in situ y mayor tasa de colonización con agentes GN. Sin embargo cuando se evaluó la variable de CVC no se documentó asociación con episodios de infección por GN, como se puede analizar en la tabla 8.

**Tabla 8.** Estimación de las razones de verosimilitud de las asociaciones del uso de dispositivos intravasculares con las diferentes entidades nosológicas

	Colonización	ITU	Meningitis	Bacteriemia/ Septicemia	p *	LR
CUA						
Sí	59	0	0	23	0.001	63.89
No	18	20	2	51		
CUV						
Sí	66	3	0	45	0.001	42.87
No	11	17	2	29		
PICC 1						
Sí	61	2	0	35	0.001	42.69
No	16	18	2	39		
PICC 2						
Sí	20	0	0	10	0.02	12.77
No	57	20	2	64		
PICC 3						
Sí	1	0	0	2	0.83	--
No	76	20	2	72		
CVC						
Sí	14	2	0	21	0.19	--
No	63	18	2	53		

Nota: \*  $\chi^2$ , IC > 95% p < 0.05. LR: Likelihood Ratio

La necesidad de apoyo con oxígeno se asoció significativamente con mayor frecuencia de colonización por GN, evidenciando una asociación con significancia mayor cuando se documentó duración de la VMI o VAFO prolongada con la colonización por GN, mas no con el uso de nCPAP. Con respecto al uso de cánulas de alto flujo se asoció significativamente con mayor frecuencia de sepsis/bacteriemia por GN. (Tabla 9)

**Tabla 9.** Estimación de las razones de verosimilitud de las asociaciones de la necesidad de apoyo de oxígeno con las diferentes entidades nosológicas

	Colonización	ITU	Meningitis	Bacteriemia/ Septicemia	p *	LR
<b>VMI</b>						
Sí	69	1	0	38	0.001	67.18
No	8	19	2	38		
<b>VAFO</b>						
Sí	19	0	0	6	0.001	15.22
No	58	20	2	68		
<b>CPAPn</b>						
Sí	35	2	0	36	0.001	13.95
No	42	18	2	38		
<b>CNAF</b>						
Sí	4	0	0	10	0.12	--
No	73	20	2	64		
<b>Soporte O<sup>2</sup></b>						
Sí	66	2	0	49	0.001	47.03
No	11	18	2	25		
Nota: * X <sup>2</sup> , IC > 95% p <0.05. LR: Likelihood Ratio						

La utilización de NPT se encontró asociación estadísticamente significativa con la colonización por GN, asimismo se demostró la asociación de esta condición con la mayor duración de NPT. ( $p$ : 0.001, LR: 66.5)

No se encontró ninguna asociación de la alimentación con fórmula y eventos de infección por GN ( $p$  0.286). Se documentó una tendencia, sin significancia estadística, a

menor ocurrencia de sepsis/bacteriemia en los neonatos alimentados con leche materna. ( $p$ : 0.157)

Se identificó una asociación significativa entre haber recibido transfusiones y colonización con GN, al tiempo que se observó también una asociación significativa de las transfusiones con menor tasa de IVU. ( $p$ : 0.001, LR: 30.0)

En relación con la asociación entre las transfusiones se circunscribe a que una mediana mayor de transfusiones de paquete globular (PG) estuvo significativamente asociada a mayor tasa de colonización con GN ( $p$  0.014) en comparación con otros hemoderivados.

## CAPITULO 5

### ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Los RN ingresados en las UCIN en especial los prematuros, tienen alto riesgo de infecciones, y aunque años atrás las bacterias GP eran la principal preocupación, en las últimas décadas la mayor amenaza se ha convertido las GN, y en mayor proporción las MDR.

Los hallazgos de nuestro estudio reportan que la mayor cantidad de cultivos positivos para aislamiento de GN fue detectada en el sexo masculino sumando el 65.9% del total del grupo analizado. Estos hallazgos resultan concordantes con las características epidemiológicas y la definición de sepsis, dado que a nivel mundial se ha visto una mayor incidencia de presentación en el sexo masculino incluso se reporta mayor riesgo de complicaciones en la edad neonatal en este genero <sup>(40)</sup>, sin embargo un estudio realizado a nivel nacional resalta un predominio en el sexo femenino hasta en un 52% de pacientes con sepsis en su población <sup>(47)</sup>.

Aunque es bien conocido que la edad de presentación de la sepsis puede influir en la instauración del tratamiento y la evolución clínica, es también muy importante conocer los factores relacionados al entorno de cada paciente. En este estudio en particular se tomaron en cuenta datos maternos en los cuales resalta que el consumo de drogas durante el embarazo se asoció de forma significativa e incrementa la probabilidad de colonización bacteriana.

Ya se tienen identificados factores propios en el periodo prenatal y perinatal descritos como factor de riesgo para riesgo de infecciones en el recién nacido, como lo son las infecciones durante el embarazo (vaginales o ITU), RPM, corioamnionitis, y enfermedades

metabólicas, las cuales son capaces de desencadenar un trabajo de parto prematuro, de forma interesante en nuestro estudio no se mostró ninguna asociación entre la presentación de infecciones por GN con estos factores maternos.

Estos datos contrastados otros estudios representados tanto a nivel nacional como internacional que evidencian que los antecedentes infecciosos maternos son los factores que más se relacionan con la posibilidad de infecciones en el producto de forma temprana, el aislamiento de bacterias GN no se reporta tan ampliamente en este grupo de edad, a pesar de la posibilidad de colonización por este grupo de microorganismos por parte de la vía del nacimiento.

La cantidad de cultivos positivos ante la posibilidad de una sepsis temprana se limita a 0.98 por cada 1000 nacidos vivos. En reportes de diferentes series se evidencia que Canadá reporta hasta 6.8 cultivos positivos por cada 1000 admitidos al UCIN, USA reporta series similares, y esta relación es inversamente proporcional a la edad gestacional de los pacientes.

En la actualidad se ha reportado un incremento de hallazgo de microorganismos no relacionados a la infección por *SGB*, donde se ha identificado la *Escherichia coli* como uno de los patógenos más frecuentes. <sup>(67)</sup>

Este resultado contrasta con la alta relación de infecciones en pacientes hijos de madres sin CPN, en quienes se identificó una mayor relación de infecciones por GN. Esto sumado a factores propios de la edad neonatal favorecen la posibilidad de infecciones, como lo identificamos en este estudio, el nacer antes de 32 semanas y con un peso al nacer menor de 1500g, esto a su vez incrementa la posibilidad de uso de dispositivos de invasión necesarios para poder brindar un manejo médico adecuado, favoreciendo así el ambiente adecuado para que puedan crecer microorganismos GN.



La mayor edad de presentación de infecciones por GN se reporta en forma de sepsis tardía, dado que la mayoría de pacientes por la misma prematuridad presentan una alteración en su sistema inmunológico, a lo que asociado al contacto de personal hospitalario, o miembros de la familia, necesidad de uso de NPT, entre otros factores, permiten que el patógeno tenga un ambiente adecuado para colonizar y generar procesos infecciosos. (17,67)

En nuestra serie se identificaron 4 categorías nosológicas, en donde la *Klebsiella pneumoniae* predomina en los grupos de colonización con un 40.3% de aislamientos, seguido de *Enterobacter cloacae* en un 14.3%, *Pseudomonas aeruginosa* en 10.4% y *Escherichia coli* en un 9.15%. Comparando estos datos con el grupo de sepsis/bacteremia se evidencia que el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* fue de 41.9%, seguido muy de cerca por la *Escherichia coli* en un 18.9% y el *Enterobacter cloacae* en 17.6% del grupo analizado.

El paciente hospitalizado, tiene alto riesgo de colonización de bacterias GN o con MDR difíciles de manejar, dado la exposición al entorno hospitalario, uso prolongado de antibióticos, así como la contraindicación del inicio de nutrición enteral, lo que permite en el huésped la alteración del proceso de colonización normal y la pérdida de la integridad de las mucosas al requerir accesos venosos, o uso de monitores.

Entonces, el mecanismo por el cual un paciente puede progresar de la colonización a la sepsis/bacteremia, aún es difícil de definir, sin embargo la asociación entre estas dos clasificaciones se puede argumentar por el ambiente en el que se encuentran estos pacientes, y factores individuales del huésped que permiten que una línea muy delgada favorezca su relación constante, y la importancia de identificar datos que puedan permitir la diferenciación entre las dos entidades. (31,32,71).

Se identificaron 20 pacientes con ITU identificada por Urocultivo, con una mayoría de presentación en el sexo masculino en un 90% de los aislamientos, y en el 50% de los casos

el patógeno identificado fue la *Escherichia coli*, seguido por la *Klebsiella pneumoniae* y el *Enterobacter spp.* Estos resultados se presentan de forma similar a lo reportado en la literatura. Sin embargo cabe recalcar que las ITU suelen identificarse como factor etiológico de sepsis tardía en los RNAT, mientras que los RNPT son un grupo de pacientes en quienes la evaluación de cultivos de orina como parte del estudio de sepsis tardía está limitada. Y se ha sugerido que el uso de líneas centrales puede ser un factor de alta probabilidad para ITU como causa de sepsis en este grupo de pacientes <sup>(63,65)</sup>.

Los resultados obtenidos con diagnóstico de meningitis se limitaron a dos casos, de sexo femenino, y con un aislamiento de dos microorganismos, *Escherichia coli* y *Sphingomonas paucimobilis*. Teniendo en cuenta que es una patología que afecta a 0.1-0.4 RN/1000 nacidos vivos, nuestro aislamiento fue bajo en frecuencia, el 50% se debió a una etiología frecuente y ampliamente conocida como causa de meningitis y asociada a complicaciones neurológicas, sin embargo no podemos hacer un amplio análisis de estos resultados en comparación con los análisis y reportes de la literatura, dado que fueron dos casos aislados, en recién nacidos a término y procedentes de sus casas.

Llama la atención el aislamiento de un GN que no es frecuente en ningún grupo etario, como lo es la *Sphingomonas paucimobilis*, microorganismo que se puede encontrar en el suelo, equipos médicos, líquidos contaminados y dispositivos de asistencia respiratoria, siendo capaz de causar bacteriemia y sepsis con mayor frecuencia, pero también neumonía, peritonitis, ITU, infecciones asociadas al catéter e infecciones de tejidos blandos y en muy poca frecuencia infecciones en SNC. De primera instancia se ha asociado especialmente con el sistema de suministro de agua de los hospitales, puede causar infecciones potencialmente

mortales, y a la fecha se han reportado pocos casos de meningitis asociados a este agente en la literatura. <sup>(73)</sup>

El análisis entre variables y grupo nosológico evidenció diferencias significativas entre la presencia de cultivos positivos y el llevar un CPN inadecuado, en esta asociación el grupo nosológico que mostró un resultado más representativo fue el de meningitis, en el cual se evidenció que los casos que llevaron un control prenatal superior a cinco consultas tuvieron diagnósticos de meningitis, a diferencia de lo que reporta la literatura. Este resultado llama la atención dado que la ausencia de CPN es uno de los factores que más se relacionan con este diagnóstico <sup>(60,62)</sup>, sin embargo no podemos confirmar una asociación como tal, dado los pocos casos que aislaron en el tiempo.

En otras variables como la edad gestacional menor de 32 semanas y un peso menor de 1445 g se encontró una asociación para el incremento de la posibilidad de colonización, seguido por la sepsis/bacteremia, datos que son similares a los reportados por la literatura, en donde se reporta que los RNPT son más susceptibles a alteración del microbioma permitiendo la posibilidad de colonización e infección de microorganismos patógenos <sup>(32,33)</sup>

El uso de catéteres se asoció fuertemente para la posibilidad de presentar sepsis/bacteremia, y el incremento en la posibilidad de colonización. Esta se vio de forma más representada ante el uso de CUA, CUV y PICC. El uso de dispositivos intravasculares se ha relacionado como uno de los factores de riesgo principales para infecciones de predominio de aparición tardía a medida que aumentaba la duración del catéter y el uso de NPT. Este riesgo se incrementa en el uso de CUA y CUV, donde el riesgo aumenta al dejar más de cinco días, otras series reportan más de siete días, y para PICC más de siete días o

más de nueve días según la serie revisada, y este riesgo aumenta significativamente si se deja el catéter por más de 22 días.

Aunque la mayoría de los microorganismos implicados en la colonización de accesos venosos son GP, los GN son responsables de una mayor proporción de infecciones asociadas a catéter en pacientes en las UCIN. Esto, es el resultado de la colonización de sistemas de control de presión arterial invasiva, uso de accesos venosos prolongados, infecciones complicadas, o de la posibilidad de colonización orotraqueal. (25,51,52).

Las líneas con acceso yugular, tienen mayor riesgo de infecciones según reporta la literatura (26), sin embargo en nuestro estudio esto mostró un resultado opuesto, alejándose de una correlación de infección en el grupo de pacientes que se reportó con uso de CVC.

El uso de dispositivos para VMI, se vio relacionado con mayor asociación de colonización por bacterias GN, no se encontró asociación con el uso de VAFO a pesar del uso de tubos orotraqueal no presentó esa asociación. En el uso del dispositivos de presión positiva de las vías aéreas, vía nasal (CPAP) así como cánulas nasales de alto flujo (CNAF) se puede considerar un factor que protege contra la posibilidad de colonización y sepsis/bacteremia en estos pacientes, lo que es lógico suponer por ausencia de invasión por tubos orotraqueales.

Investigaciones reportan que las superficies en las UCIN están colonizadas por GP y GN en su inmensa mayoría, lo que permite que el microbioma del RN se vuelve muy complejo y con riesgo alto de complicaciones. Esto asociado a la colonización de otro tipo de equipo médico así como de talento humano, han permitido que los GN tengan un mejor medio para crecer ante un huésped susceptible (33).

Aproximadamente el 15-20% de los RNPT con intubación durante más de dos días experimentan al menos un episodio de neumonía asociado al ventilador durante la hospitalización y la tasa de mortalidad asciende a 9.3-16.4% siendo las bacterias GN las que representan la mayor causa de neumonías. Esto, se asocia al incremento del uso de antibióticos de amplio espectro cuando los RN críticamente enfermos tienen deterioro clínico<sup>(9)</sup>, sin embargo en nuestro estudio, los cultivos tomados de tubo endotraqueal se definieron como colonización, sin buscar más detalle sobre la presencia o no de datos clínicos que sugirieran neumonía, por lo tanto no son comparables.

El uso de antibióticos en la UCIN es una práctica muy habitual, sin embargo, la posibilidad de alteración del microbioma, y de generar resistencias, ha permitido que las bacterias más que todo los GN, tengan una mayor proliferación, generando infecciones. Es así como en nuestro estudio ante el análisis de las categorías nosológicas y el uso de antibióticos encontramos que existía una mayor razón de verosimilitud para colonización y sepsis/bacteremia cuando se administraron antibióticos como amikacina, carbapenémicos, quinolonas, y cefalosporinas a excepción de la Cefuroxima.

Diversos informes han reportado sobre la posibilidad que casi la mitad de los gérmenes que causan infecciones bacterianas son resistentes al manejo de primera línea, como lo son los betalactámicos y aminoglucósidos, así como a la segunda línea, donde se incluyen las cefalosporinas de tercera generación.

Lo que actualmente la OMS está solicitando orientación del manejo empírico de la sepsis que incluya el origen temprano y tardío (comunidad-vs- hospital). Sin embargo los que tienen mayor riesgo para infecciones por GN son los pacientes que han cursado largas

estancias intrahospitalarias, o manejo con dispositivos médicos de forma prolongada, así como el uso de antibióticos sin la identificación de un cultivo positivo, alterando la microbiota del paciente. <sup>(3,33)</sup>

## **CAPITULO 6**

### **CONCLUSIONES**

Las bacterias Gram negativas representan una de las principales causas de infecciones en el recién nacido, y las opciones de manejo se han visto limitadas por la rápida aparición de mecanismos de resistencia, cualidad que va en aumento en este grupo de microorganismos.

El paciente hospitalizado en la unidad de cuidado intensivo neonatal es diferente al del paciente que egresa a la comunidad, efecto del nacimiento pretérmino y el manejo médico secundario a una larga estancia hospitalaria en este tipo de población, lo que permite que la colonización bacteriana sea diferente, y lo predisponga a procesos infecciosos, y complicaciones asociadas.

A mayor complejidad del paciente, el riesgo aumenta para las infecciones por Gram negativos. La prematurez, ausencia de control prenatal, factores infecciones maternas, estancia hospitalaria mayor, la necesidad de uso de dispositivos intravasculares, o de soporte ventilatorio, así como necesidad de nutrición parenteral, o transfusiones de hemoderivados, sumado a los factores propios de cada unidad, y del personal sanitario son los factores que permiten una mayor relación para la proliferación de bacterias gram negativas.

La sepsis tardía es la causa donde más aislamientos de bacterias gram negativas se detectan, y la interpretación de los cultivos con los datos clínicos, paraclínicos y de laboratorio deben guiar la terapéutica del clínico. La diferenciación entre infecciones como

la Sepsis/bacteriemia, o estados de colonización, marca la diferencia en la necesidad de uso de antibióticos.

La importancia radica en lograr disminuir la aparición de brotes por bacterias, evitar su transmisión entre pacientes y evitar la aparición de cepas multidrogorresistentes a los antibióticos.

Las unidades de cuidado intensivo neonatal tienen factores que incrementan la adquisición y transmisión de bacterias. Factores propios del personal del hospital, el incremento el uso de antibióticos, manejo de catéteres, uso de dispositivos de ventilación mecánica. Y factores propios del paciente, como lo es la prematurez, que incrementa la posibilidad de uso de medicamentos, estancias prolongadas.

Los recién nacidos a término, a pesar de contar con una mayor madurez de su sistema inmunológico, al estar expuestos a las terapias intensivas y alteración en su proceso de colonización natural permiten un crecimiento de bacterias que en la actualidad están tomando más impulso en su capacidad de contagio y resistencia como lo son las bacterias gram negativas.

La prevención de las infecciones en recién nacidos es uno de los principales objetivos en el manejo médico. El mantenimiento de un entorno neonatal limitado por patógenos para los pacientes ingresados en las UCIN sigue siendo un desafío, ya que es necesario en muchas ocasiones la necesidad de invasión por equipos médicos y manejo farmacológico.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramirez, C, Cantey, J.MD. (2019). Antibiotic Resistance in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neoreviews*. Vol. 20 No. 3
2. Bueno e Silva AC, et al. (2020). Antimicrobial use for treatment of healthcare-associated infections and bacterial resistance in a reference neonatal unit, *J Pediatr (Rio J)*, <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.06.001>
3. Folgori, L, Bielick, J. (2017). Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment, *Curr Opin Infect Dis*, 30:000 – 000
4. Fischer et al. (2019). Overcrowding in a neonatal intermediate care unit: impact on the incidence of multidrug-resistant gram-negative organisms, Fischer et al. *BMC Infectious Diseases*, 19:357
5. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H'a, Khasawneh W.(2017). Clinical Characteristics and Epidemiology of Sepsis in The Neonatal Intensive Care Unit in The Era of Multi- Drug Resistant Organisms: a Retrospective Review, *Pediatrics and Neonatology*, doi: 10.1016/ j. pedneo.2017.06.001
6. Mohsen et al. (2017), Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 6:63
7. Lee YQ et al. (2020). Clonal relatedness in the acquisition of intestinal carriage and transmission of multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and its risk factors among preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU), *Pediatrics and Neonatology*, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.10.002>
8. Hadžić, D. (2020). Epidemiology of neonatal sepsis caused by multidrug resistant pathogens in a neonatal intensive care unit level 3 *Med Glas (Zenica)*. 17(2): 375-382
9. Hsiao-Chin Wang.(2020). Impacts of Multidrug-Resistant Pathogens and Inappropriate Initial Antibiotic Therapy on the Outcomes of Neonates with

Ventilator-Associated Pneumonia, Antibiotics, 9, 760,  
doi:10.3390/antibiotics9110760

10. Farinas, MC, Martínez-Martínez, L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores/ *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31(6):402–409.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>
11. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. (2019). Multidrug resistant Gram- negative infections in neonatology. *Arch Argent Pediatr*;117(1):6-11
12. Gengaimuthu K (2018) Extending the Concept of Vaccinology to the Control of Multidrug-resistant Sepsis in Neonates. *Cureus* 10(7): e3077. DOI 10.7759/cureus.3077
13. Dong, Y, Glaser K, & Christian P Speer (2019): Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2019.1568871
14. Chand Wattal, (2019). Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1, *The Indian Journal of Pediatrics*, <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03106-z>
15. Dudej, et al, (2019) Neonatal Sepsis: Treatment of Neonatal Sepsis in Multidrug-Resistant (MDR) Infections: Part 2, *The Indian Journal of Pediatrics* <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03106-z>
16. Ming-Horng Tsai, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu, Reyin Lien, Hsuan-Rong Huang, Ming-Chou Chiang, Ren-Huei Fu, Chiang-Wen Lee, Yhu-Chering Huan. (2014) Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU. *Pediatrics*.133 (2): e322–e329. 10.1542/peds.2013-1248
17. Thatrimontrichai et al. (2019). Risk Factors for 30-Day Mortality in Neonatal Gram-Negative Bacilli Sepsis. *American Journal of Perinatology*. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688820>. ISSN 0735-1631

18. Chu, S., et al. (2020). Risk Factors of Initial Inappropriate Antibiotic Therapy and the Impacts on Outcomes of Neonates with Gram-Negative Bacteremia Antibiotics, 9, 203; doi:10.3390/antibiotics9040203
19. Simon, A. (2013). Surveillance of Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens in High-risk Neonates—Does it Make a Difference?, *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 32, Number 4
20. Giuffre, M. (2016). The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli, Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit, *Medicine*. Volume 95, Number 10
21. Nakwan, N, Chokephaibulkit K, and Imbert R., (2019). The Use of Colistin for the Treatment of Multidrug-resistant Gram-negative Infections in Neonates and Infants A Review of the Literature, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, DOI: 10.1097/INF.0000000000002448
22. Zou H, Jia X, He X, Su Y, Zhou L, Shen Y, Sheng C, Liao A, Li C and Li Q (2021) Emerging Threat of Multidrug Resistant Pathogens From Neonatal Sepsis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11:694093. doi: 10.3389/fcimb.2021.694093
23. Berezin E, Solórzano F, and the Latin America Working Group on Bacterial Resistance. (2014). Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America, *J Infect Dev Ctries.* 8(8):942-953. doi:10.3855/jidc.4590
24. Folgore L, Tersigni C, Hsia L, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M, Bielicki J.(2017). The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: a systematic review and meta-analysis, *Clin Microbiol Infect* 2018;24:251. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.008>
25. García H, Romano-Carro B, Miranda-Novales G, Núñez-Enríquez J. (2019). Risk Factors for Central Line-Associated Bloodstream Infection in Critically Ill Neonates *The Indian Journal of Pediatrics* , <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02896-6>
26. Wójkowska-Mach, J., Chmielarczyk A, Strus M, et al. (2019). Neonate Bloodstream Infections in Organization for Economic Cooperation and

Development Countries: An Update on Epidemiology and Prevention, *J. Clin. Med.* Vol 8, 1750; doi:10.3390/jcm8101750

27. Lee H-Y, et al. (2017). Risk factors and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2017.07.013>
28. González, G, Treviño-Rangel, R, Campos C. (2020). Surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Mexico, *New Microbiológica*, 43, 1, 34-37, ISN 1121-7138
29. Alonso-Ojembarrena A, Martínez-Díaz J.V, Lechuga-Sancho, M.L, Galán-Sánchez F, y Lubián-López S.P, (2019): Broad spectrum antibiotics in newborns increase multi-drug resistant infections., *Journal of Chemotherapy*, DOI: 10.1080/1120009X.2018.1556832
30. William Gray J, and Patel, M, (2011). Management of antibiotic-resistant infection in the newborn *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011 96: 122-127. doi: 10.1136/adc.2010.199653
31. Ortigón, L , Puentes-Herrera M, M.D, Corrales I, Cortés J. (2017). Colonization and infection in the newborn infant: Does chlorhexidine play a role in infection prevention? *Arch Argent Pediatr*. 115(1):65-70
32. Folgore L, Tersigni C, Hsia Y, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M, Bielicki J. (2017). The Relationship between Gram-Negative Colonisation and Bloodstream Infections in Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical Microbiology and Infection*. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.008
33. Hartz, L, Bradshaw, W, Brandon, D. (2015). Potential NICU Environmental Influences on the Neonate's Microbiome: A Systematic Review, *Adv Neonatal Care*. 15(5): 324–335. doi:10.1097/ANC.0000000000000220
34. Gkentzi D, Dimitriou G. (2019). Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update, *Current Pediatric Reviews*. 15, 47-52

35. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, and Corsello G. (2015). Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit, Tzialla et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 41:27, DOI 10.1186/s13052-015-0117-7
36. Cantey J, Wozniak P, and Sánchez P. (2015). Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study, *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 34, Number 3
37. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. (2021). Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 5. Art. No.: CD013837. DOI: 10.1002/14651858.CD013837.pub2
38. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. (2021). Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 5. Art. No.: CD013836. DOI: 10.1002/14651858.CD013836.pub2
39. Urquizo-Ayala G, Arce- Chuquimia J, Alanoca-Mamani G. (2018). Resistance by extended spectrum betalactamase: a growing problem, *Rev Med La Paz*, 24(2)
40. Tejada-Llacsá P, Huarcaya J, Melgarejo G, Gonzales L et al. (2015). Characterization of ESBL-producing bacterial infections on a national referral hospital, *An Fac med*. 76(2):161-6 / [dx.doi.org/10.15381/anales.v76i2.11143](https://doi.org/10.15381/anales.v76i2.11143)
41. Morales R. (2003). Terapia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, *Rev Chil Rev Chil Infect*. 20 (Supl 1): S24-S27
42. Sandoval A, Aravena M, Cofré F, et al. (2020). Antibiotics in neonatology. Part I: Dosage recommendations based on the most recent evidence in newborns, Advisory Committee on Neonatal Infections, Chilean Society of Infectious Diseases, *Rev Chilena Infectol*. 37 (5): 490-508
43. Thomson Reuters, Neofax 2020, Drug Monograph Summary

44. Pacifici G M, Allegaer K. (2014). Clinical pharmacology of carbapenems in neonates, *Journal of Chemotherapy*. Vol. 26 N. 2 67
45. Maria Pacifici G, Marchini G. (2017). Clinical Pharmacology of Ceftriaxone in Neonates and Infants: Effects and Pharmacokinetics. *Int J Pediatr*. 5(9): 5751-77. DOI: 10.22038/ijp.2017.25371.2155
46. Li, G., Standing, J.F., Bielicki, J. et al. (2017). The Potential Role of Fosfomycin in Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs* 77, 941–950. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0745-x>
47. Ulloa-Ricárdez A, Salazar-Espin B. (2019). Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, *Rev Hosp Jua Mex*. 86(3): 110-115
48. Giamarellou H. (2010). Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long, *International Journal of Antimicrobial Agents* 36S. S50–S54. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.11.014
49. Kollmann, T, Kampmann B, Mazmanian S, Marchant, A, et al. (2017). Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny, *Immunity* 46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.009>
50. Safdar, N, Maki D. (2004). The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters, *Intensive Care Med*. 30:62–67 DOI 10.1007/s00134-003-2045-z
51. Lee J.H. (2011). Catheter-related bloodstream infections in neonatal intensive care units, <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2011.54.9.363> *Korean J Pediatr*. 54(9):363-367
52. Dubbink-Verheij GH, Bekker V, Pelsma ICM, van Zwet EW, Smits-Wintjens VEHJ, Steggerda SJ, te Pas AB and Lopriore E.(2017). Bloodstream Infection Incidence of Different Central Venous Catheters in Neonates: A Descriptive Cohort Study. *Front. Pediatr*. 5:142. doi: 10.3389/fped.2017.00142

53. Wolf J, Curtis N, Worth L, Flynn P. (2013). Central Line–associated Bloodstream Infection in Children: An Update on Treatment, *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 32, Number 8
54. R.A, Polin, Saiman L. (2003). Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit, *Neoreviews*. 4;e81 DOI: 10.1542/neo.4-3-e81
55. Nordber V, Iversen A, Tidell, A, et al. (2021). A decade of neonatal sepsis caused by gram-negative bacilli, a retrospective matched cohort study, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 40:1803–1813, <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04211-8>
56. Kim SJ, Kim GE, Park JH, Lee SL, Kim CS. (2019). Clinical features and prognostic factors of early-onset sepsis: a 7.5-year experience in one neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr*. 62(1):36-41. doi: 10.3345/kjp.2018.06807
57. Mani S, Nair J (2021) Pantoea Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Cureus* 13(2): e13103. DOI 10.7759/cureus.13103
58. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. (2019). Multidrug resistant Gram- negative infections in neonatology. *Arch Argent Pediatr*. 117(1):6-11
59. Robles García, M, Díaz Argüello J.J, Jarvis W.R, et al. (2001). Factores de riesgo asociados con bacteriemia nosocomial en recién nacidos de bajo peso al nacimiento. *Hospital Grady Memorial, Atlanta, Gac Sanit*. 15 (2): 111-117
60. Kwang Sik Kim. (2015). Neonatal Bacterial Meningitis, *NeoReviews*. 16 (9) e535-e543; DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.16-9-e535>
61. J. S. Furyk et al. (2011). Neonatal meningitis in the developing world, *Systematic review: neonatal meningitis in the developing world Tropical Medicine and International Health*, volume 16 no 6 pp 672–679

62. Gordon SM, Srinivasan L and Harris MC (2017) Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. *Front. Pediatr.* 5:139. doi: 10.3389/fped.2017.00139
63. Mohseny, A B, Van Velze B, et al. (2018). Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon, *Eur J Pediatr.*177:33–38 DOI 10.1007/s00431-017-3030-9
64. Beetz, R. (2012). Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate, *Curr Opin Pediatr.* 24:205 – 211 DOI:10.1097/MOP.0b013e32834f0423
65. Arshad, M , Seed P. (2015).Urinary Tract Infections in the Infant, *Clin Perinatol.*42(1): 17–vii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.003
66. Exner, M., Bhattacharya, S., Christiansen, B., Gebel, J., Goroncy-Bermes, P., Hartemann, P., Heeg, P., Ilschner, C., Kramer, A., Larson, E., Merkens, W., Mielke, M., Oltmanns, P., Ross, B., Rotter, M., Schmithausen, R. M., Sonntag, H. G., & Trautmann, M. (2017). Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria?. *GMS hygiene and infection control*, 12, Doc05. <https://doi.org/10.3205/dgkh000290>
67. Shane A, Sánchez P, Stoll B. (2017). Neonatal sepsis, *The Lancet.* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
68. Wynn, J. (2016). Defining Neonatal Sepsis, *Curr Opin Pediatr.* 28(2): 135–140. doi:10.1097/MOP.0000000000000315
69. Dias, M, Saleem J. (2019). Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit, *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 18:12, <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0312-2>
70. Sarubbi M A. (1995). bacteremias neonatales, experiencia en la Maternidad Sardá Recomendaciones para su manejo, *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* XIV, No



71. Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L, Gil-Villarreal F. (2017). Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 55(3):317-323
72. Molloy, E.J., Wynn, J.L., Bliss, J. et al. (2020). Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res* 88, 2–4. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0850-5>

Página dejada en blanco intencionalmente

## **ANEXOS**

**AÑO SERVICIO SOCIAL OBLIGATORIO  
JUNIO 2006, JUNIO 2007**

**CLINICA UNIVERSITARIA TELETON  
MEDICO GENERAL DE URGENCIAS  
NOV 2007-ABRIL 2008**

**IPS CORVESALUD COODONTOLOGOS ZIPAQUIRA  
MEDICO GENERAL  
CONSULTA EXTERNA  
ABRIL DE 2008 A ENERO DE 2011**

**NUESTRA IPS BOGOTA IPS AV 68  
MEDICO GENERAL  
CONSULTA EXTERNA  
FEBRERO DE 2011 A ENERO 2015**

#### **AREA DE FORMACIÓN EN LA PRACTICA ESPECIALISTA**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMAS MULTICÉNTRICOS DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**  
Hospital San José, Centro Médico Zambrano Hellion, Hospital Regional Materno Infantil,  
Hospital Metropolitano  
**RESIDENTE DE PEDIATRIA  
MARZO 2015- FEBRERO 2019**

**ROTACION DE CAMPO  
HOSPITAL GENERAL DE CERRALVO / NUEVO LEON  
MARZO – JUNIO 2018**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMAS MULTICÉNTRICOS DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**  
Hospital San José, Centro Médico Zambrano Hellion, Hospital Regional Materno Infantil,  
Hospital Metropolitano  
**RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA  
MARZO 2019- EN CURSO  
CULMINACIÓN DE ESTUDIOS EL 28 DE FEBRERO DE 2022**

**LOGROS:** Alcanzar la habilidad necesaria para atender y brindar a los pacientes la mejor atención posible, teniendo en cuenta los recursos, los medios y las posibilidades con las que se cuenta en cada institución para brindarle al paciente el mejor manejo para su enfermedad.

Manejo de programas de promoción y prevención; paciente de urgencias; y manejo de consulta prioritaria, así como manejo en hospitalización, y cuidado intensivo en el

área pediátrica. Manejando e identificando a los pacientes de forma temprana, al momento de la llegada a los servicios de atención

Adquirir y desempeñar las destrezas aprendidas en las diferentes áreas de cuidado neonatal, como lo son atención del nacimiento, en paciente de bajo y alto riesgo, manejo de pacientes prematuros, y de sus posibles patologías asociadas, así mismo paciente con malformaciones, o complicaciones del momento perinatal.

Conocimiento de manejo de ventilación mecánica, manejo de pacientes en terapia intensiva, intermedia, cuidado mínimo o básico, y cuidados en área de crecimiento y desarrollo, así como pacientes en área de alojamiento conjunto.

## EDUCACIÓN

Colegio de la presentación Sans Façon  
Enero de 1986 – Diciembre 1998

**BACHILLER ACADÉMICO**

Universidad de la Sabana Colombia  
ENERO – JUNIO 1999

**PRE MEDICO**

Universidad de la Sabana Colombia  
JUNIO 1999 MAYO 2005

**12 SEMESTRES DE PRÁCTICA EN MEDICINA**

Universidad de la Sabana Colombia  
Universidad de la Sabana Colombia – Clínica Universitaria Teletón  
JUNIO DE 2005 – JUNIO DE 2006

**AÑO DE INTERNADO**

UNIVERSIDAD EAN  
ENERO -DICIEMBRE 2010

**ESPECIALISTA EN GESTIÓN DE SALUD PÚBLICA Y SEGURIDAD SOCIAL**

Instituto Tecnológico de Monterrey  
Marzo 2015 – Febrero de 2019

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMAS MULTICÉNTRICOS DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

Instituto Tecnológico de Monterrey  
Marzo 2019 a la fecha

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMAS MULTICÉNTRICOS DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA**

## **OTROS ESTUDIOS/CONGRESOS**

**MANEJO INTEGRAL DEL NIÑO POLITRAUMATIZADO**  
UNIVERSIDAD DE LA SABANA – HOSPITAL EL TUNAL  
15-16 NOVIEMBRE 2002

**CUIDADO Y RESOLUCIÓN DE URGENCIAS CRÍTICAS**  
UNIVERSIDAD JAVERIANA, SECRETARIA DISTRITAL DE SALUD  
OCTUBRE – DICIEMBRE 2006

**LA ALEGRÍA DEL LEER EL ELECTROCARDIOGRAMA: TALLER**  
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MEDICINA INTERNA ACMIR – LABORATORIOS  
NOVARTIS  
MARZO 2012

**SEMINARIO ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD: UN CAMINO POSIBLE**  
FUNDACION UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS – CORPORACION CORVESALUD  
COODONTOLOGOS  
JUNIO 2012

**VII JORNADA DE ACTUALIZACION DE PATOLOGIA VASCULAR**  
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR  
8 Y 9 DE MARZO DE 2013

**IX CONGRESO JAVERIANO DE RESIDENTES DE PEDIATRÍA “AVANCES EN  
PEDIATRÍA BASADOS EN LA EVIDENCIA”**  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
30 Y 31 DE MAYO DE 2013

**SEMINARIO “ABORDAJE EN EL MANEJO DEL CONTROL PRENATAL EN  
COLOMBIA”**  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
18 DE NOVIEMBRE DE 2013

**PEDIATRIC ADVANCED LIFE SUPPORT (PALS)**  
SALAMANDRA  
29 Y 30 DE MARZO DE 2014

**XIII CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO DE PEDIATRÍA DE NUEVO  
LEÓN**  
2015

**V JORNADAS DE ACTUALIZACION EN PEDIATRIA**  
HOSPITAL REGIONAL MATERNO INFANTIL (MÉXICO)  
NOVIEMBRE 2017

**2 CONGRESO DE PEDIATRÍA**  
HOSPITAL REGIONAL MATERNO INFANTIL

OCTUBRE 2018

**PEDIATRIC ADVANCED LIFE SUPPORT (PALS)**  
FEBRERO DE 2019

**CURSO DE REANIMACION CARDIOPULMONAR NEONATAL**  
SECRETARIA DE SALUD DE NUEVO LEÓN  
VIGENTE DESDE JUNIO DE 2019 HASTA 2022 (FOLIO 95429)

**EXAMEN DE CERTIFICACIÓN DEL CONSEJO MEXICANO DE PEDIATRÍA**  
**APROBADO**  
10 LUGAR A NIVEL NACIONAL DEL EXAMEN PRESENTADO EL 26 DE ENERO  
DE 2019

**VI JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN DE PEDIATRÍA**  
HOSPITAL REGIONAL MATERNO INFANTIL  
SEPTIEMBRE 2019

**CURSO DE ACTUALIZACIÓN**  
**VACUNACIÓN EN TODAS LAS EDADES**  
9 DE JUNIO 2021  
NÚMERO DE REGISTRO 4491/2021

**38 CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA**  
27-30 DE JULIO 2021  
ASOCIACIÓN MEXICANA DE PEDIATRÍA

**XVI CONGRESO INTERNACIONAL COLEGIO DE PEDIATRIA A.C**  
**“MONTERREY 2021”**  
20-24 DE SEPTIEMBRE 2021

## **PROYECTOS REALIZADOS**

### **UNIVERSITARIO (PREGRADO)**

**EVALUACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE FOSFATO Y ALBÚMINA COMO  
MARCADORES DE PRONÓSTICO EN LACTANTES Y PREESCOLARES CON  
NEUMONÍA BACTERIANA**  
UNIVERSIDAD DE LA SABANA – HOSPITAL OCCIDENTE DE KENNEDY  
2003

**USO DE TROMBOPROFILAXIS FARMACOLÓGICA U OTRAS MEDIDAS PARA  
LA PREVENCIÓN DE ETEV EN PACIENTES DE CIRUGÍA GENERAL  
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL EL TUNAL. ¿El uso de la Tromboproflaxis  
es adecuado según estratificación de factores de riesgo o es consecuencia de criterio  
individual médico?**  
UNIVERSIDAD DE LA SABANA – HOSPITAL EL TUNAL

2004

**MANEJO EXPECTANTE DEL SÍNDROME HELLP (PUBLICADO EN BIBLIOTECA UNIVERSIDAD DE LA SABANA)** Universidad de la Sabana, Colombia, 2005

#### **UNIVERSITARIO (POSTGRADO)**

**TURISMO EN SALUD: UNA VISIÓN AL PASADO; SU IMPACTO EN LA ACTUALIDAD; Y SU TENDENCIA AL FUTURO**

UNIVERSIDAD EAN – FACULTAD DE POSTGRADOS - POSTGRADO EN GESTIÓN DE SALUD PÚBLICA Y SEGURIDAD SOCIAL

2010

**“PREVALENCIA DEL CONSUMO DE ALCOHOL, TABACO Y SUSTANCIAS ILÍCITAS DURANTE EL EMBARAZO EN ADOLESCENTES”**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas, Programa de Pediatría

Trabajo como requisito para aspirar al título de Pediatra, **aprobado por unanimidad. Octubre de 2018**

**“INFECCIONES POR PATÓGENOS GRAMNEGATIVOS EN NEONATOS DE ALTO RIESGO EN EL NORESTE DE MÉXICO”**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas, Programa de Neonatología

Trabajo como requisito para aspirar el título de Especialista en Neonatología  
En curso

#### **ARTÍCULOS REALIZADOS Y PUBLICADOS**

**“TURISMO EN SALUD: UNA TENDENCIA MUNDIAL QUE SE ABRE PASO EN COLOMBIA”.** Adriana Milena Barriga Castro, Martha Lucia Fariás Villarraga, Angela Liliana Ruiz Barreto, Angie Jennefer Sánchez; Wilson Giovanni Jiménez (Docente)

**PUBLICADO REVISTA CIENCIA Y TECNOLOGÍA PARA LA SALUD VISUAL Y OCULAR; UNIVERSIDAD DE LA SALLE. VOLUMEN 9, No 1/ENERO – JUNIO 2011/ PP 125-137/ ISSN 1692-8415**

**THE MICRO-ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN NEWBORN INFANTS**

PUBLICADO EN THE JOURNAL OF PEDIATRICS, VOLUMEN 218, MARZO 2020



Fin del documento