

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ESTUDIO DE CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y
MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES ABORDADOS POR SEPSIS
NOSOCOMIAL PRESUNTIVA EN EL SERVICIO DE CUIDADO INTENSIVO
NEONATAL (SECIN) HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS SÁENZ
HERRERA” ENTRE OCTUBRE 2015 Y MARZO 2016**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado de Neonatología para optar al grado y título académico de
Especialista en Neonatología**

DR. ALBERTO GUIER MUSMANNI

Sede Universitaria Rodrigo Facio , Costa Rica

2016

I. Dedicatoria

A Marce, mi esposa, mi mayor apoyo, coautora de este logro acompañándome de principio a fin. Gracias por todos los sacrificios, paciencia y ayuda incondicional.

A mis queridos padres y hermanos, sin ellos jamás hubiera logrado cumplir este ni otros sueños y metas.

Ita y Tita, por creer en mí siempre.

A todos los pacientes que puedan beneficiarse con este estudio. Ellos son la razón real que hacen valer la pena el trabajo y esfuerzo.

II. Agradecimientos

A mi tutor, Dr. Javier Antonio Álvarez Urbina por el gran apoyo e interés por lograr un buen estudio.

A la Dra. Tatiana Barrantes Solís por ser cotutora honoraria y por sus invaluable aportes.

A la Licda. Milena Arias Jiménez del Comité de Infecciones Nosocomiales del HNN por su gran colaboración.

Al Dr. Roy Wong McClure por la asesoría.

A los compañeros residentes que colaboraron en la identificación de pacientes para ingresar al estudio.

A los Drs. Carlos Roberto Paniagua Cascante y Jaime Alejandro Lazo Behm por incentivar la investigación como parte de la formación académica.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neonatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título académico de especialista en Neonatología.”

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano
Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Javier Antonio Álvarez Urbina
Director de Tesis

Jaime Lazo.

Dr. Jaime Alejandro Lazo Behm
Asesor

Carlos Roberto Paniagua Cascante

Dr. Carlos Roberto Paniagua Cascante
Director
Programa de Posgrado en Neonatología

Alberto Guier Musmanni

Dr. Alberto Guier Musmanni
Candidato

Tabla de contenidos

Capítulo	Página
I. Dedicatoria	ii
II. Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
III. Resumen	vii
IV. Lista de cuadros	viii
V. Lista de tablas	ix
VI. Lista de figuras	x
VII. Lista de abreviaturas	xi
1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
3. Objetivos	15
4. Materiales y métodos	17
4.1 Tipo de estudio	17
4.2 Selección de los individuos	17
4.3 Fuentes y recopilación de datos	18
4.4 Procesamiento de muestras o especímenes	18
4.5 Procesamiento de datos	18
4.6 Análisis de datos	19
5. Consideraciones bioéticas	21
6. Fuentes de financiamiento	22
7. Resultados	23
8. Cuadros	29
9. Tablas	37
10. Figuras	40
11. Discusión	42
12. Conclusiones	46
13. Bibliografía	48
14. Anexos	53
14.1 Hoja de recolección de datos	53
14.2 Carta de aprobación CLOBI	55

Autor principal

Dr. Alberto Guier Musmanni

Médico Pediatra

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cédula: 1-1179-0844

Teléfono 8326-4375

Correo electrónico: albertoguier@gmail.com

Tutor

Dr. Javier Antonio Álvarez Urbina

Pediatra Neonatólogo

Servicio de Neonatología Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Cédula: 8-0069-0782

Correo electrónico: alvrezurbina@gmail.com

III. Resumen

Antecedentes y objetivo: Las infecciones asociadas a la atención en salud en las unidades de cuidado intensivo neonatal aumentan considerablemente la estancia hospitalaria y los costos de atención en salud. Estas contribuyen a su vez a numerosos episodios adversos incluyendo la muerte. La alta prevalencia de infecciones nosocomiales en la población neonatal se debe a que presentan un sistema inmunológico poco desarrollado, así como la necesidad de recibir procedimientos invasivos frecuentes y hospitalización prolongada en general. Debido a que la presentación clínica de estos cuadros es muy inespecífica, el hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico ya que confirma la presencia de patógenos en la sangre u otros medios. La tasa de positividad de esta prueba es baja, por lo que es necesario complementar con otras pruebas en conjunto con el examen físico para realizar un diagnóstico presuntivo de sepsis. Este estudio busca identificar las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y bioquímicas de los pacientes abordados por sospecha de sepsis nosocomial en la UCIN del HNN. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo, observacional y analítico basado en revisión de expedientes clínicos de pacientes neonatos con sospecha de infección nosocomial y definiendo como evento la presencia de cultivo con agente aislado. **Resultados:** Desde Octubre de 2015 hasta Marzo de 2016, un total de 115 paciente fueron abordados en SECIN HNN por sospecha de infección nosocomial. La incidencia de infección nosocomial de los pacientes abordados por sospecha de sepsis fue de 36.5%. La tasa de incidencia de sepsis nosocomial fue de 7.2 por 1000 días de hospitalización. La tasa de incidencia de bacteriemia asociado a catéter venoso central es de 4.62 por 1000 días de exposición durante el periodo de estudio. Los agentes aislados con más frecuencia fueron *Klebsilla pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis*. **Conclusiones:** La tasa de incidencia de infección nosocomial de SECIN HNN es mayor con respecto a países desarrollados y menor con respecto a países en vías de desarrollo. Los recién nacidos prematuros presentan mayor predisposición a desarrollar infecciones nosocomiales. El deterioro clínico en general es la principal razón por la que los pacientes se abordan como sepsis nosocomial presuntiva. El tipo de espécimen más frecuentemente tomado para cultivo en los casos de abordaje por sepsis presuntiva es en sangre. Los casos de sepsis confirmada son la minoría de todos los casos abordados como sepsis presuntiva en SECIN HNN. Los factores de trombocitopenia, hipoglicemia, PCR alterada y presencia de bandemia evidenciaron una probable asociación con la presencia de sepsis neonatal. Las infecciones del torrente sanguíneo son las más frecuentes en los casos de sepsis nosocomial. Las bacterias Gram negativas son los microorganismos más frecuentemente aislados en éstas. La utilización de sonda vesical es la intervención mayormente asociada con el desarrollo de infección nosocomial. Los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia fueron la oxacilina y la gentamicina. La probabilidad de fallecer como consecuencia directa de una infección nosocomial es baja en SECIN HNN.

IV. Lista de cuadros

Cuadro	Página
Cuadro #1: Descripción de pacientes con sospecha de infección nosocomial según edad y sexo. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	29
Cuadro #2: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sexo. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	29
Cuadro #3: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según clasificación del recién nacido. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	29
Cuadro #4: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según procedimiento. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	30
Cuadro #5: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según síntomas. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	30
Cuadro #6: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sitio de toma de muestra para cultivo. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	31
Cuadro #7.1: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sitio de aislamiento. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	31
Cuadro 7.2: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sitio de aislamiento. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	32
Cuadro #8: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según agente aislado. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	32
Cuadro #9: Descripción de pacientes con sospecha de infección nosocomial según hallazgos de laboratorio. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	33
Cuadro #10: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según complicaciones asociados. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	33
Cuadro #11: Descripción de pacientes con sospecha de infección nosocomial según agente y prueba de sensibilidad a antibióticos. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	34
Cuadro #12A, B, C: Determinación de factores de riesgo con el desarrollo de sepsis neonatal con agente aislado en pacientes con sospecha de infección nosocomial. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	35

V. Lista de tablas

Tabla	Página
Tabla #1: Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de algunas pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de infección neonatal.	37
Tabla #2: Características demográficas de los 42 pacientes con un total de 47 aislamientos de gérmenes en Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal.	38
Tabla #3: Tasa de infecciones relacionados a CVC en EEUU.	39

VI. Lista de figuras

Figura	Página
Figura #1 Algoritmo para la interpretación de hemocultivos positivos por <i>staphylococcus sp. coagulasa negativa</i>	40
Figura #2 Principales agentes etiológicos causales de sepsis neonatal tardía según porcentaje de incidencia y región geográfica	41
Figura #3: Distribución de microorganismos aislados por categoría Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal	41

VII. Lista de abreviaturas

- CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*. Centro para el control y prevención de enfermedades de Estados Unidos
- CVC: Catéter venoso central
- CLOBI: Comité Local de Investigación y Bioética
- HNN: Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
- IAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud
- IGIV: Inmunoglobulina intravenosa
- IN: Infecciones nosocomiales
- ITU: Infección del tracto urinario
- NHSN: *National Healthcare Safety Network*, Sistema Nacional de Seguridad en Salud de Estados Unidos
- NICHD: *Neonatal Research Network*. Centro de investigación neonatal de Estados Unidos
- NP: Nutrición parenteral
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Proteína C reactiva
- PCT: Procalcitonina
- SACN: *Staphylococcus sp. coagulasa negativos*
- SECIN: Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal
- SOP: Sala de operaciones
- UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal
- VM: Ventilación mecánica
- VRS: Virus Respiratorio Sincitial

1. Introducción

Las infecciones constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. Se estima que en los países en vías de desarrollo las infecciones son responsables entre el 8% y el 80% de todas las causas de muerte neonatal y hasta del 42% de las causas de muerte en la primera semana de vida¹. A pesar del uso de antibióticos y la mejoría en la atención en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN), se ha observado que los niños que tienen esta patología presentan mayor retraso en el desarrollo motor y cognitivo².

Los cuadros infecciosos representan además altísimos costos y repercuten negativamente en la economía de los servicios de salud debido a que con el aumento de la sobrevivencia y la mayor proporción de pacientes prematuros y de bajo peso al nacer en las UCIN, la incidencia de éstos no se ha logrado disminuir.

Uno de los mayores retos en el manejo de la sepsis neonatal es la realización de un diagnóstico correcto. A diferencia de los pacientes mayores, los recién nacidos presentan signos clínicos de infección inespecíficos. Muchas de las complicaciones de la prematuridad, como el síndrome de dificultad respiratoria o las cardiopatías congénitas, pueden presentarse de forma similar a la sepsis neonatal y en ocasiones son indiferenciables clínicamente³.

El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal ya que confirma la presencia de patógenos en sangre u otros medios. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja por lo que es necesario complementar con pruebas como el hemograma y la proteína C reactiva en

conjunto con el examen físico para realizar un diagnóstico presuntivo de sepsis.

En ocasiones, por temor a un deterioro del paciente, se decide clasificar como sepsis a un episodio e iniciar antibióticos sin tener un diagnóstico claro. Si bien esto es aceptable inicialmente por la alta vulnerabilidad de estos pacientes, cada cuadro de sospecha de sepsis debe ser evaluado para definir qué tan sólido es el diagnóstico y decidir por la continuación o suspensión de los antibióticos administrados. El uso de antibióticos de amplio espectro y el tratamiento prologando se ha visto asociado a mayor resistencia antibiótica en las UCI neonatales. Adicionalmente, se ha encontrado una asociación entre el uso indiscriminado de antibióticos y los efectos adversos en el neonato; como por ejemplo candidiasis invasiva, enterocolitis aguda necrotizante y muerte⁴.

El objetivo de este estudio se centra en identificar las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y bioquímicas de los pacientes abordados por sospecha de sepsis nosocomial en la UCIN del HNN. Es necesario conocer las tasas reales de infección e identificar los factores de riesgo de infección para diseñar adecuados programas de intervención y evaluar el impacto de estos programas en la sepsis neonatal. Asimismo, este estudio puede servir como preámbulo para elaborar un sistema de predicción que permita diferenciar cuándo un cuadro clínico de sepsis presuntiva sea realmente sepsis confirmada.

2. Marco Teórico

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), también llamadas infecciones nosocomiales (IN), son definidas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americanos como todo cuadro clínico, localizado o sistémico, que es el resultado de una reacción adversa causada por la presencia de uno o varios agentes infecciosos o sus toxinas, sin evidencia de que éstos estuviesen presentes o en fase de incubación en el momento del ingreso hospitalario⁵. En el caso de las unidades de cuidado intensivo neonatal, otro requisito indispensable para catalogar una infección como nosocomial es descartar que su adquisición se haya realizado por vía transplacentaria⁶.

Las IN en niños hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) representan la mayor complicación infecciosa en estas unidades. Éstas son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad y representan un aumento significativo en los costos de atención médica^{7,8}. A nivel mundial, las infecciones siguen causando un estimado de 1.6 millones de muertes neonatales por año, lo que representa el 40% de todas las muertes neonatales. Alrededor del 12% de los niños nacen prematuramente en todo el mundo, incluyendo aproximadamente un 2% de muy bajo peso. En conjunto, la prematuridad y las infecciones neonatales representan la mayor carga de mortalidad neonatal⁹. Se estima además que las infecciones nosocomiales en las UCIN generan hospitalizaciones más prolongadas. En promedio, la estancia se prolonga en 23 días además de que aumentan la mortalidad un 24% en neonatos con muy bajo peso al nacer⁸. En Estados Unidos, los costos de atención aumentan \$25 000 por episodio⁴.

En general, la población neonatal presenta un mayor riesgo de desarrollar este tipo de infecciones debido a diferentes causas como: piel delgada y permeable, respuestas inmunes innatas y adaptativas inmaduras, patologías de fondo críticas y necesidad frecuente de procedimientos invasivos¹⁰. Un análisis de datos de tres años realizado en un hospital en Toronto, Canadá, reveló mayor índice de IN en UCIN que en cualquiera de las otras unidades incluidas en el estudio¹¹. La incidencia en general de IN en UCIN se ha estimado entre 5-32%⁸. En los Estados Unidos de América se calcula que las IN producen alrededor de 90 000 muertes por año¹² y tienen un costo de hasta \$45 billones anuales para los servicios de salud¹⁰. Debido a reportes incompletos e inconsistentes así como subdiagnóstico asociado, la incidencia de infecciones nosocomiales en UCIN y su mortalidad asociada tanto en Costa Rica como a nivel mundial es difícil de estimar¹⁰.

La forma de presentación más frecuente de infección nosocomial en la población neonatal es la infección del torrente sanguíneo asociado a catéter venoso central; ésta presenta una incidencia estimada de 19.7%¹⁰, seguido por la neumonía nosocomial. Las infecciones nosocomiales de sistema urinario, herida quirúrgica, sistema nervioso central y oculares se estiman también con incidencias altas; sin embargo éstas no son seguidas de una manera tan amplia como las anteriormente mencionadas, por lo que no existen estadísticas claras al respecto¹⁰.

Los criterios diagnósticos de infección del torrente sanguíneo asociado a catéter venoso central definidos por la CDC son: (1) aislamiento de un microorganismo patógeno en al menos una muestra de hemocultivo, o bien en dos

muestras de hemocultivo si se trata de un microorganismo comensal de la piel, (2) uno o más signos clínicos de infección, tales como inestabilidad de temperatura, apnea y bradicardia; y (3) la presencia de un dispositivo intravascular en el momento de la toma del hemocultivo⁶.

Con respecto a la neumonía nosocomial, su diagnóstico y definición es controversial y aún no existe consenso internacional. La mayoría de clínicos consideran que el diagnóstico se puede realizar cuando existen cambios respiratorios sin otra causa aparente, en conjunto con cambios radiológicos consistentes con infiltrados pulmonares. Otros signos sugestivos de neumonía nosocomial son la presencia de leucocitosis, fiebre, tos, bradicardia y/o cambios en las características de las secreciones respiratorias¹⁰.

Los criterios diagnósticos de infecciones del tracto urinario (ITU) se definen por la CDC como: (1) síntomas clínicos (fiebre, hipotermia, apnea o bradicardia, disuria, letargo y/ o vómitos) con urocultivo positivo ($\geq 100,000$ microorganismos / ml) sin más de dos especies identificadas; (2) presencia de los síntomas anteriores, sin otra causa en conjunto con al menos una de las siguientes: examen general de orina con esterasa leucocitaria, nitritos, o ambos, piuria y microorganismos en la tinción de Gram de la orina no centrifugada⁶.

Algunos factores de riesgo para la adquisición de infección nosocomial en las UCIN son propios del tipo de población de pacientes y son difíciles o imposibles de modificar. Otros factores de riesgo están directamente relacionados con el nivel de atención y medidas preventivas de cada UCIN. Los principales factores de riesgo son la prematuridad y el bajo peso al nacer. Niños con peso al nacer menor a 1000 gramos tienen el doble de riesgo de adquirir una infección nosocomial con respecto a niños con pesos mayores a 1000 gramos. Por otro

lado, se estima que por cada 500 gramos de ganancia de peso, las posibilidades de adquirir una IN disminuyen un 3%¹³. Otros factores de riesgo son: procedimientos invasivos, dispositivos invasivos, catéteres (especialmente intravasculares y tubos endotraqueales), nutrición parenteral y lípidos intravenosos, colonización de la piel, del tracto gastrointestinal y de las vías respiratorias por organismos invasores, uso de algunos medicamentos como los inhibidores de bomba de protones, antibióticos de amplio espectro y esteroides, así como condiciones propias de cada UCIN como hacinamiento y mal higiene⁶. Se estima que una relación de paciente por enfermera mayor a 3 aumenta significativamente el riesgo de infección nosocomial¹⁴. Con respecto a la nutrición parenteral, el uso de emulsiones de lípidos intravenosos aumenta el riesgo de infección. Éstos disminuyen la tasa de flujo a través del catéter intravenoso y potencian el crecimiento y la proliferación de algunos microorganismos. Las emulsiones de lípidos pueden además interferir con los mecanismos de defensa del paciente y alterar la función de los neutrófilos y macrófagos reticuloendoteliales⁶.

Tal como se mencionó anteriormente, los bloqueadores de histamina e inhibidores de bomba de protones, así como los corticosteroides administrados después del nacimiento son los medicamentos más comúnmente asociados con un mayor riesgo de infecciones hospitalarias en los recién nacidos. Se plantea la hipótesis de que el pH gástrico reducido asociado con el uso de agentes de bloqueo de histamina 2 promueve el sobre crecimiento bacteriano y la invasión de bacterias patógenas. La dexametasona, por su lado, se ha utilizado en los recién nacidos prematuros dependientes del ventilador para facilitar la retirada del ventilador y reducir al mínimo el riesgo de enfermedad pulmonar crónica. El uso de dexametasona ha disminuido en la última década en infantes con extremadamente bajo peso al nacer secundario a las preocupaciones de perforación intestinal espontánea y efectos adversos en el crecimiento y en el resultado del desarrollo neurológico. Sin embargo, existe un renovado interés en el papel de los esteroides después de la primera semana de vida, especialmente en los lactantes que han

demostrado un alto riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica. Debido a que el uso de dexametasona se ha asociado con un mayor riesgo de infección en los recién nacidos bajo peso al nacer¹⁵, el uso de ésta se debe evaluar en función del costo beneficio.

Los microorganismos que causan IN en los neonatos pueden ser adquiridos a través del paso por el canal de parto o por el ambiente de manera postnatal. Los neonatos en UCIN tienen mayor predisposición a estar colonizados por bacilos entéricos Gram negativos así como especies de los géneros *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Candida*¹⁰. La *Neonatal Research Network (NICHD)* de los Estados Unidos reporta que los microorganismos gram positivos (*Staphylococcus sp.*) fueron responsables del 70 % de los casos de infección nosocomial, seguido por los microorganismos gram negativos con un 18 % , y los hongos con un 12%⁶. Los organismos gram negativos son una causa particularmente importante de infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo, neumonía y meningitis, ya que generalmente causan enfermedad grave . *Escherichia coli* es el más común de este grupo. Otros microorganismos gram negativo responsables de IN son los del grupo *Klebsiella* , *Pseudomonas* , *Enterobacter* , *Acinetobacter* , *Serratia* , *Haemophilus* y *Salmonella spp.* La mortalidad atribuible es mucho mayor para las infecciones gram negativas que para las infecciones por gram positivos⁶. Las infecciones de torrente sanguíneo asociadas a catéter venoso central que ocurren en los primeros 30 días de vida son causadas más comúnmente por *Staphylococcus coagulasa negativos* seguido por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp.*, y *Candida sp.* Debido a que los *Staphylococcus sp. coagulasa negativos* (SACN) son colonizantes comunes de la piel sana, con frecuencia contaminan muestras de cultivo de sangre , dando lugar a resultados falsos positivos. El mejor abordaje para minimizar la confusión de diagnóstico es tomar hemocultivos simultáneos del catéter central así como otro periférico. Si las dos muestras de cultivo son positivas para SACN, se puede hacer el diagnóstico de infección nosocomial asociada a catéter central, mientras que

otras combinaciones pueden representar falsos positivos o colonización del catéter¹⁰ (Ver Figura #1).

En casos de neumonía nosocomial, es difícil aislar un único agente etiológico. En las secreciones aspiradas del tubo endotraqueal es frecuente aislar agentes colonizantes comunes que no producen patología, por lo que el diagnóstico de este tipo de infección se debe realizar en correlación con la presentación clínica del paciente. Algunos microorganismos con potencial patológico y que frecuentemente son aislados en lavados broncoalveolares son: *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *S. aureus* y *Enterococcus sp.*¹⁰ *Pseudomonas spp.* parecen ser particularmente virulenta y puede causar la muerte entre un 42 % y 75 % de los recién nacidos infectados⁶.

El *Streptococcus haemolyticus*, es un germen que se mantiene como un importante agente etiológico de sepsis neonatal tardía, sin embargo se ha relacionado muy poco con infección nosocomial. La Figura #2 muestra la distribución de agentes etiológicos causales de sepsis neonatal tardía según porcentaje de incidencia y región geográfica a nivel mundial.

La gran mayoría de los artículos publicados se han centrado en las infecciones bacterianas y fúngicas, sin embargo los recién nacidos también están expuestos a infecciones virales. Recientemente se llevó a cabo un estudio prospectivo para determinar la frecuencia de las infecciones respiratorias virales entre los niños que fueron abordados por sepsis en el Hospital Parkland Memorial de Dallas. Durante el estudio de 13 meses, ocho (6%) de los 135 casos de sepsis en 100 lactantes fueron positivos por virus respiratorios. Hay muchos factores que contribuyen al aumento de infecciones nosocomiales virales en las UCIN, como por ejemplo el hecho de que los recién nacidos estén en contacto no sólo con los profesionales sanitarios, sino también con sus familias, a veces incluyendo hermanos y hermanas. Los virus más frecuentemente reportados incluyen

rotavirus, virus sincitial respiratorio (VRS), enterovirus, adenovirus, varicela e influenza⁴. La identificación de estos patógenos se realiza en muchos casos con técnicas como la reacción en cadena de polimerasa o inmunofluorescencia viral.

La presentación clínica inicial de IN en neonatos puede ser súbita y muy inespecífica. La inestabilidad de signos vitales, disminución del gasto urinario, intolerancia alimentaria y apnea son los principales signos iniciales por lo que un alto índice de sospecha es crucial, especialmente en los pacientes con factores de riesgo¹⁰. Es por esta razón que muchos pacientes en UCIN son abordados por sospecha de sepsis con toma de cultivos (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, secreciones oculares o en piel y/o secreciones de vía respiratoria).

El diagnóstico definitivo de infección nosocomial se realiza aislando algún germen patógeno en cualesquiera de los cultivos anteriormente mencionados tomados después de 48 horas de hospitalización⁸. En general, los hemocultivos son el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo estos presentan altos índices de falsos positivos y falsos negativos. La mayoría de resultados falsos positivos se dan ante el crecimiento de *Staphylococcus* coagulasa negativos u otros comensales de piel que no son patológicos. Por otro lado, se presentan también falsos negativos si el volumen de sangre recolectada para cultivo es baja o si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previamente¹⁰.

Debido a que los cultivos pueden ser imprecisos, además de que requieren mucho tiempo para obtener un resultado definitivo, y que los signos clínicos tienen poca especificidad, gran cantidad de los pacientes abordados por sepsis resultan

tener cultivos negativos y son expuestos innecesariamente a terapias antibióticas con subsecuente aumento de la morbilidad y mortalidad¹⁶. El uso innecesario de antibioticoterapia empírica favorece, además, la resistencia antibiótica⁸.

Es por esta razón que extensamente se han buscado biomarcadores para el diagnóstico temprano de sepsis, sin embargo ninguno de los estudiados hasta el momento ha cumplido todos los criterios para poder sustituir a los cultivos en especificidad, sensibilidad y costo beneficio. El uso de estos biomarcadores sin embargo si orientan hacia el diagnóstico de IN principalmente si se realizan en conjunto y de manera seriada¹⁷. Ver Tabla #1. Algunos de estos biomarcadores son: número de neutrófilos, relación de neutrófilos inmaduros por neutrófilos maduros, proteína C reactiva, procalcitonina, número de plaquetas entre otros.

La proteína C reactiva (PCR) es un péptido sintetizado por el hígado en respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos. Este ha demostrado ser el mejor marcador diagnóstico de la sepsis neonatal, con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el recuento total de leucocitos polimorfo nucleares o la relación neutrófilos inmaduros/maduros. La principal limitante de la PCR es su baja sensibilidad durante las primeras fases de infección debido al tiempo necesario para su liberación (aproximadamente 6 horas)¹⁸.

La procalcitonina (PCT), es un péptido producido por los monocitos y los hepatocitos en respuesta a inflamación sistémica. Sus concentraciones aumentan después de 4 horas del inicio de la acción pro inflamatoria de las endotoxinas bacterianas , alcanzando el pico después de 6 horas , por lo que un aumento del valor de PCT es más precoz en comparación con la PCR . En los recién nacidos al

nacer con peso normal , un límite de corte PCT > 0,5 ng / ml indica una probabilidad doble de la sepsis nosocomial¹⁸.

Haque et al¹⁹ han propuesto definiciones de sepsis neonatal tardía basándose en variables clínicas y de laboratorio. Los criterios para definir los grados de certeza de sepsis neonatal fueron creados en un consenso internacional por expertos. Su objetivo es homogenizar los criterios para definir sepsis, pero a su vez aceptan la dificultad del diagnóstico por lo que permiten diferentes grados de certeza. Los episodios en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo son catalogados como sepsis confirmada. Aquellos casos en los que no se logra aislar un patógeno pero existe una sepsis clínica son clasificados de acuerdo a las variables de laboratorio. Si el paciente tiene al menos 2 resultados de laboratorio alterados se considera una sepsis probable, indicando una alta sospecha de sepsis y que posiblemente la falta de aislamiento del germen se debe a la baja sensibilidad del hemocultivo. Si el paciente no cumple los criterios anteriores pero tiene un resultado de proteína C reactiva (PCR) mayor a 10mg/dl se clasifica como una sepsis posible, indicando un menor grado de certeza, es decir que hay una incertidumbre en el diagnóstico, sin embargo este tampoco puede ser descartado. Cualquier episodio que no cumpla estos criterios es considerado como sepsis descartada. La sepsis probable y la sepsis posible han sido agrupadas bajo el nombre de “sepsis definida clínicamente” o “sepsis presuntiva”.

Con respecto a la prevención, el CDC ha desarrollado un abordaje orientado en dos ramas para el control y prevención de infecciones nosocomiales. La primera rama consiste en las precauciones estándar que deben utilizarse con todo paciente independientemente del diagnóstico subyacente o estado infeccioso. Estas precauciones consisten en precauciones universales diseñadas para evitar la contaminación con sangre y fluidos corporales de los pacientes. Dentro de estas

medidas preventivas se incluye además el adecuado higiene de manos que se detallará más adelante. Por otro lado, está la rama de las precauciones específicas para cada germen aislado. Estas son necesarias cuando un paciente está infectado con un patógeno conocido o sospechado y que se asocie con un alto riesgo de transmisión a través del contacto con piel, aire, partículas diseminadas por aerosol o bien el contacto con superficies contaminadas⁶. El uso rutinario de batas no es una medida eficaz para disminuir la tasa de IN. Las batas deben usarse en circunstancias específicas en las que el riesgo de contaminación es alto²⁰. Un ejemplo de esto es el VRS y otros agentes virales que son capaces de sobrevivir en objetos inanimados durante períodos prolongados por lo que algunas autoridades recomiendan el uso de batas y guantes.

El adecuado higiene de manos antes y después de interactuar con el ambiente del paciente, es la forma más efectiva de prevenir las infecciones nosocomiales. Si las manos están evidentemente sucias, el lavado se debe hacer con agua y jabón mientras que si no hay evidencia visual de suciedad, el higiene se puede realizar utilizando soluciones alcohólicas especialmente diseñadas para tal efecto¹⁰. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado guías de prevención de infección nosocomial así como gran cantidad de estudios que asocian un inadecuado higiene de manos con infecciones nosocomiales, sin embargo en muchos centros aun no se logra un adecuado apego a sus recomendaciones²¹. Para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter venoso central, se recomienda que la colocación de estos así como cualquier momento en que se manipule el mismo, se debe dar ante la presencia de barreras protectoras máximas; guantes, cubre bocas, gorro, y campos estériles. La esterilización de la piel donde se insertará el catéter se debe realizar con povidone yodado o soluciones con clorhexidina, y diariamente se debe hacer una revisión del sitio de inserción y los apósitos para detectar a tiempo cualquier dato que sugiera infección¹⁰. Otras medidas de prevención consisten en implementar protocolos de prevención de infecciones basados en la evidencia,

evitar el uso de vías femorales, retirar los catéteres que no sean estrictamente necesarios y el uso de medidas de protección de barrera en todos los procedimientos invasivos. Implementando estas medidas fue como la iniciativa de Michigan logró una notable disminución del 47,3 % en la tasa de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéteres venosos centrales en 19 unidades de cuidados intensivos pediátrica en Inglaterra²².

El tratamiento de las infecciones nosocomiales se centra en la terapia antibiótica. Como regla general, la elección del antibiótico debe inicialmente cubrir un amplio espectro de patógenos y luego debe ser reducido tan pronto como sea posible para cubrir las bacterias específicamente identificadas y según las sensibilidades probadas, o bien, debe suspender si la infección no se ha comprobado (no se aisló germen en los cultivos) o es muy poco probable. Se debe tener en cuenta la cobertura contra *Pseudomona spp.* u otros organismos Gram-negativos resistentes en pacientes con un deterioro clínico rápido¹³. El uso de antibióticos empíricos de amplio espectro debe limitarse tanto como sea posible para evitar complicaciones de infecciones bacterianas y fúngicas resistentes.

Dada la creciente incidencia de resistencia antibiótica a patógenos así como el relativamente lento desarrollo de antibióticos nuevos, recientemente se han establecido varias recomendaciones para el uso racional de antibióticos (1) realizar auditorias prospectivas con propuestas de intervenciones en las diferentes unidades; (2) cooperar con las unidades locales de control y prevención de infecciones nosocomiales para monitorizar regularmente el adecuado uso de antibióticos ya que los patrones de resistencia antibiótica pueden cambiar regularmente en las diferentes regiones geográficas; (3) evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro en las infecciones comprobadas; (4) reducir la administración de antibióticos en el inicio de la vida y asegurar el cese del tratamiento antibiótico empírico cuando se obtienen resultados de los cultivos de

sangre negativos; (5) educar a los prescriptores de antibióticos y documentar su conformidad con las directrices^{16, 23}.

Otros tratamientos coadyuvantes a los antibióticos se han estudiado para el manejo de las infecciones nosocomiales sin beneficios demostrados. Por ejemplo, un meta análisis acerca del uso profiláctico de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en los recién nacidos prematuros, documentó solamente una reducción del 3 % en IN sin una reducción en la mortalidad. El beneficio de su uso en pacientes con sepsis comprobada con cultivo sigue siendo poco clara, y IGIV por lo tanto, no se recomienda para uso rutinario en estos pacientes. Algunas autoridades especulan que el beneficio de la IGIV sería mayor si los productos contuvieran mayores concentraciones de anticuerpos específicos contra patógenos frecuentemente responsables de las infecciones neonatales⁶. Por otro lado, el uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (granulocitos y macrófagos) son eficaces para aumentar el recuento de neutrófilos, pero no han disminuido consistentemente las tasas de mortalidad o de infección nosocomial, por lo que su uso rutinario tampoco se recomienda.

3. Objetivos

General

- Describir las características clínicas, epidemiológicas, hematológicas y microbiológicas de los pacientes abordados por sospecha de infección nosocomial ingresados en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Específicos

- Identificar factores de riesgo para adquisición de infección nosocomial.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes abordados por sospecha de infección nosocomial.
- Documentar las manifestaciones clínicas de presentación en infección nosocomial demostrada así como los pacientes con sepsis descartada.
- Describir los parámetros de laboratorio al momento de la manifestación de infección nosocomial.
- Registrar el porcentaje de pacientes que se abordan por sepsis y no se identifica germen etiológico o se descarta sepsis.
- Determinar los organismos causales de la infección nosocomial así como los patrones de resistencia antibiótica en los casos de infección demostrada.

- Comparar las características clínicas, epidemiológicas, hematológicas y microbiológicas de los pacientes de los pacientes con sepsis confirmada versus descartada.
- Establecer el índice de mortalidad de los pacientes que presenten como causa directa de defunción una infección nosocomial.

4. Materiales y métodos

1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional y analítico basado en revisión de expedientes clínicos de pacientes neonatos con sospecha de infección nosocomial y definiendo como evento la presencia de cultivo con agente aislado.

2. Selección de los individuos

Pacientes con 72 o más horas de estar hospitalizados en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” a los cuáles se les realizó abordaje por sospecha de sepsis durante el periodo determinado del estudio.

2.1 Criterios de inclusión

Pacientes con 72 o más horas de haber ingresado al Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” a los cuales se les haya realizado abordaje por sepsis probable incluyendo la toma de cultivo(s) de sangre.

2.2 Criterios de exclusión

Pacientes cuya infección demostrada se haya catalogada como secundaria a procedimiento invasivo terapéutico o diagnóstico realizado fuera de SECIN.

Pacientes con sepsis neonatal temprana con germen aislado catalogado como adquirido de manera pre o perinatal.

Datos incompletos en el expediente clínico.

3. Fuentes y recopilación de los datos

Durante el periodo del estudio, diariamente se identificó a los pacientes ingresados en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” a los que se les haya iniciado antibiótico según registro de farmacia y/o que hubieran sido abordados por sepsis presuntiva con toma de muestra(s) de laboratorio para cultivos según registro en el sistema electrónico de Labcore® del HNN. El Labcore® (DHL Analytical, Inc.) es un sistema electrónico que interconecta todos los resultados de pruebas bioquímicas y microbiológicas realizadas en el laboratorio clínico del HNN con SECIN.

Posteriormente, se procedió a aplicar la hoja de recolección de datos al grupo pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Este fue un formulario estandarizado y validado por el comité local de ética del HNN. (Ver Anexos #1 y #2).

Las pruebas diagnósticas de laboratorio utilizadas para inclusión en la hoja de recolección de datos fueron las tomadas en el momento de abordaje por sepsis presuntiva.

4. Procesamiento de muestras o especímenes

Al tratarse de un estudio observacional, no correspondió a los investigadores realizar ninguna toma ni procesamiento de muestras o especímenes.

Estos procedimientos se realizaron de manera rutinaria y estandarizada según las normas del servicio y para el estudio únicamente se revisaron los datos en el expediente clínico y en el sistema computarizado Labcore del laboratorio clínico del HNN.

Se requirieron dos requisitos para catalogar un caso como sepsis confirmada: (1) aislamiento positivo de al menos un microorganismo potencialmente patógeno en algún sitio que en condiciones normales debería ser estéril (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, secreción nasofaríngea, secreción de piel o mucosas y/o lavado bronco alveolar), y (2) clasificación por médicos tratantes como tal requiriendo antibioticoterapia u otras medidas terapéuticas para tratarlo como un problema activo.

5. Procesamiento de datos

Posterior al llenado de los formularios, los datos fueron ingresados en un formulario diseñado en Microsoft Excel para su posterior análisis.

6. Análisis de datos

En la primera etapa del análisis se realizó la descripción de las características generales de los pacientes según edad, distribución según sexo, clasificación del recién nacido, procedimiento, síntomas, sitio de cultivo, sitio cultivado donde se obtuvo el aislamiento, agente aislado y hallazgos de laboratorio. Se realizó la descripción de las variables cuantitativas por medio de la estimación del promedio y la desviación estándar (DE) y para las variables cualitativas por medio de la estimación de frecuencias y porcentajes.

La tasa de incidencia de bacteriemia asociada a catéter venoso central se calculó dividiendo el total de pacientes con bacteriemia asociada a CVC durante el

periodo evaluado entre el total de días de exposición a CVC durante el mismo periodo multiplicado por 1000.

La tasa de incidencia de sepsis nosocomial se calculó dividiendo el total de pacientes con infección asociada a la atención en salud durante el periodo de estudio entre el total de días de hospitalización del servicio durante el mismo periodo multiplicado por 1000 para así obtener el número de infecciones nosocomiales por 1000 días de hospitalización niño.

En la segunda etapa se determinó la distribución de los agentes aislados según la prueba de sensibilidad de antibióticos reportada.

En la última parte del análisis se estimó los factores de riesgo asociados con la presencia de aislamiento de agente por medio de la estimación del riesgo relativo (RR) para cada una de las exposiciones de forma individual por medio de tablas de contingencia 2x2, con la estimación de la prueba de chi cuadrado para valorar la asociación. Posteriormente se realizó la estimación ajustada del RR por medio de un modelo de regresión logística ordinaria tomando como variables la prematuridad como exposición principal, la edad y sexo como variables confusoras y aquellas exposiciones que demostraran un valor p igual o inferior a 0.20 en la determinación individual. Se partió de un modelo de regresión logística lleno hasta alcanzar el mejor modelo disponible.

Todos los análisis fueron realizados por medio del software estadístico Stata 10.1 (Stata Corp, Texas USA, 2009) y se tomó como estadísticamente significativo un valor de punto crítico de 0.05.

5. Consideraciones bioéticas

Este estudio se realizó de acuerdo con las guías nacionales, internacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas.

Previo al inicio del estudio, la propuesta fue enviada, revisada y aprobada por el Comité Local de Investigación y Bioética (CLOBI). Una vez que el proyecto fue aprobado se procedió con la revisión de los expedientes . El número de protocolo asignado CLOBI -HNN -021-2015. (Ver anexo #2)

Por ser un estudio prospectivo de revisión de expedientes clínicos, no se requirió de ningún consentimiento informado.

6. Fuentes de financiamiento

Por las características del estudio, no existe ninguna obligación financiera por parte de los participantes. Tampoco representa gastos para la institución debido a que consiste en revisión de expedientes clínicos. Los gastos de impresión y papelería fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

7. Resultados

Desde el 1º de Octubre de 2015 hasta el 15 de Marzo de 2016, un total de 115 paciente fueron abordados en SECIN HNN por sospecha de infección nosocomial. Estos evidenciaron una media de edad de 30.2 días (DE:31.9) para el grupo masculino (3-168) y 48.7 días (DE:44.5) para el grupo femenino (3-172) y de 38.9 días (DE:39.4) para el grupo en general. La distribución de según la agente infeccioso aislado documentó que 42 pacientes presentaron aislamiento y 73 sin la presencia del mismo, con una media de edad de 24.9 días (DE:18.3) para el grupo masculino (5-142) y de 55.8 días (DE:45.2) para el grupo femenino (14-147) dentro de lo que contaron aislamiento y de 32.7 días (DE:36.7) para la grupo de la masculino y de 44.7 dias(DE: 44.1) dentro del grupo femenino dentro de los que no contaron con aislamiento. Ver cuadro #1.

La incidencia de infección nosocomial de los pacientes abordados por sospecha de sepsis fue de 36.5%.

Según datos del Servicio de Epidemiología y Bioestadística del HNN, durante el periodo del estudio hubo un total de 5810 días de hospitalización en total. Con estos datos se determinó que la tasa de incidencia de sepsis nosocomial fue de 7.2 por 1000 días de hospitalización.

La distribución según sexo se encontró que el 49.6% (57/115) fueron del sexo femenino, 47.8%(55/115) del sexo masculino y un 2.6%(3/115) clasificados como ambiguos. La distribución según sexo evidenció que dentro del grupo con aislamiento el 52.4%(22/42) fueron del sexo femenino y del 50.7%(37/73) del sexo masculino dentro del grupo sin aislamiento. Ver cuadro #2.

Al evaluar la clasificación del recién nacido se encontró que la más frecuente fue la de recién nacido a pre término adecuado para la edad gestacional 75.7% (87/115) y en el 21.7%(25/115) clasificado como recién nacido a término adecuado para la edad gestacional, clasificación que representó el 76.2%(32/42) dentro del grupo con aislamiento y de 75.3%(55/73) dentro del grupo sin aislamiento de agente infeccioso. Ver cuadro #3.

Con respecto a los procedimientos aplicados se documentó que los más frecuentes fueron el catéter venoso central en el 72.2%(83/115), seguido de la indicación de nutrición parenteral en el 55.6%(64/115) y en el 38.3%(44/115) la utilización de sonda Foley. Los dos primeros procedimientos fueron los más frecuentes según presencia de aislamiento o no de agente infeccioso, con una presencia un procedimiento como más frecuente la presencia de sonda Foley en el grupo con aislamiento en el 52.4%(22/42) y de la ventilación mecánica en el grupo sin aislamiento en el 31.5%(23/42). Ver cuadro #4.

Con respecto a los síntomas, se documentó que los más frecuentes fueron el deterioro clínico en el 42.6%(49/115), seguido de la presencia de fiebre en el 36.5%(42/115) y la taquicardia en el 29.6%(34/115). Se presentaron en menor frecuencia la presencia de desaturación en el 20.0%(23/115), taquipnea en el 17.4% (20/115) y la irritabilidad en el 15.7%(18/115). La distribución de los síntomas conservó la misma distribución según frecuencia según la presencia o no de aislamiento de agente infeccioso. Ver cuadro #5.

En cuanto a la toma de muestra para cultivo, se evidenció que la sangre fue el más frecuente en la totalidad de los casos, seguida de la orina en el 67.0%(77/115) y en el 35.6%(41/115) de líquido cefalorraquídeo. Los sitios presentaron el mismo orden de frecuencia para el sitio de toma de muestra para cultivo según presencia de aislamiento. Ver cuadro #6.

De la totalidad de los pacientes un 34.8% (40/115) se les practicó inmunofluorescencia viral de los cuales 19 casos (45.2%) se encontraban en el grupo con aislamiento y 21 casos (28.8%) correspondieron a casos sin aislamiento. Se encontraron positivos tres casos. Los microorganismos aislados fueron 2 casos de VRS y 1 de parainfluenza 3.

Se aisló germen en 47 medios de cultivo de un total de 42 pacientes. De estos, 37 aislaron germen en un único lugar, hubo tres casos en que el mismo germen se aisló en sangre y orina, otro caso en sangre y lavado bronco alveolar y otro en sangre y secreción de piel. En todos los cultivos se aisló únicamente un germen.

De los 42 (36.5%) pacientes que contaron con aislamiento de agente infeccioso, 45.2% (19/42) fueron aislados en sangre, 35.7%(15/42) en orina y en menor porcentaje en secreción de piel y mucosas con un 14.3%(6/42). Ver cuadro #7.1.

Los 19 casos con aislamiento positivo en sangre representan 16.5% del total de casos abordados por sospecha de sepsis seguido por orina, 13,0%, piel y mucosas 5.2% y en menor medida los otros sitios de aislamiento. Ver cuadro #7.2.

Con respecto a las infecciones del torrente sanguíneo, un total de 15 (78.9%) se catalogaron como asociadas a catéter venoso central, representando estas a su vez el 36% del total de infecciones detectadas durante el estudio igualando a infección de tracto urinario como principales tipos de infección nosocomial. Según los datos del Comité de Infecciones Nosocomiales del HNN, durante el periodo del estudio hubo un total de 3243 días de exposición a catéter

venoso central por lo que la tasa de incidencia de bacteriemia asociado a catéter venoso central es de 4.62 por 1000 días de exposición durante el periodo de estudio.

De los agentes aislados los más frecuentes fueron la *Klebsilla pneumoniae* en el 23.8%(10/42), *Pseudomona aeruginosa* en el 14.3%(6/42) y *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* en el 11.9%(5/42) de los pacientes con aislamiento de germen. Ver cuadro #8.

La Tabla #2 resume las características demográficas de los pacientes con infección nosocomial durante el periodo de estudio.

De los casos estudiados los hallazgos de laboratorios más frecuentes fueron la presencia de leucocitosis en el 45.2%(52/115), seguido de la presencia de bandas totales en 13.9%(16/115), distribución según frecuencia que también se mantuvo en el grupo con aislamiento de agente infeccioso y que para el grupo sin aislamiento el tercer hallazgo más frecuente fue la presencia de neutrófilos inmaduros en el 12.3% (9/73). Ver cuadro #9.

Con relación a los valores de PCR se evidenció ser positivo en el 47.8% (55/115) de los casos, 57.1%(24/42) dentro del grupo con presencia de aislamiento y 42.5%(31/73) en el grupo sin la presencia del aislamiento, con un valor medio de 44.4 mg/L(DE:57.5) en general, de 54.4 mg/L (DE:60.3) para el grupo con aislamiento de germen y de 38.6 mg/L (DE:55.4) para el grupo sin germen aislado. La positividad del mismo se tomó siendo este mayor a 20 mg/dl según rangos de referencia del laboratorio clínico del HNN.

Con respecto a la presencia de complicaciones asociadas se documentó que el 7.8%(9/115) presentó hiperglicemia, un 3.5%(4/115) hipoglicemia y un 2.6%(3/115) falleció debido a la infección nosocomial. Ver cuadro #10.

La evaluación de la prueba de sensibilidad de antibióticos se encontró que los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia fueron la oxacilina que alcanzó un resistencia del 75.0%(3/4) para el *Staphylococcus aureus* y de 60.0%(3/5) para el *Staphylococcus epidemidis* y el único caso con *Enterococcus faecalis*. Otro de los antibióticos evaluados con elevada resistencia fue la gentamicina con resistencia de la mitad de los casos (3/6) con aislamiento por *Pseudomona aeruginosa*. Con respecto a la clindamicina, se identificó resistencia en el 60% (3/5) de los casos de *Staphylococcus epidemidis* y en el 25% (1/4) de los casos de *Staphylococcus aureus* Ver cuadro #11.

Al evaluar los factores de riesgo identificados con la presencia de sepsis neonatal con agente aislado se documentó que ante la determinación de cada una de las variables de forma independiente se evidenció que los factores con asociación significativa se encontraron la presencia de sexo ambiguo (RR:4.11 IC95% 0.34-85.44), la aplicación de sonda Foley (RR:1.78 IC95% 1.10-2.75), la presencia de secreciones por piel y mucosas (RR:1.81, IC95% 1.10-2.99) y del lavado broncoalveolar (RR:1.89, IC95% 1.12-3.18). Los factores de trombocitopenia, hipoglicemia, pcr alterada y presencia de bacteriemia, documentan una probable asociación con la presencia de sepsis neonatal.

La determinación del riesgo relativo ajustado (RRa) por medio del modelo multivariado contemplando las variables con significativas a la determinación de cada de una de las variables evidenció que los factores que contaron con asociación a la presencia de sepsis neonatal con agente aislado fueron la

aplicación de sonda Foley (RRa:3.93 IC95%1.46-10.55), la realización de lavado broncoalveolar para la toma de muestra (RRa: 4.76 IC95%1.08-21.01) así como del líquido cefalorraquídeo (RRa: 4.34 IC95%1.58-11.93), la presencia de hipoglicemia como complicación (RRa:11.06 IC95%1.00-121.54). Ver cuadros #12A, 12B, 12C.

8. Cuadros

Cuadro #1: Descripción de pacientes con sospecha de infección nosocomial según edad y sexo. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

	Con aislamiento			Sin Aislamiento			General		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad (días)									
Masculino	18	24.9	18.3	37	32.7	36.7	55	30.2(3-118)	31.9
Femenino	22	55.8	45.2	35	44.7	44.1	57	48.7(3-172)	44.5
Ambiguo	2	13.0	5.6	1	13.0	NC	3	13.0(9-17)	4.0

DE: Desviación estándar, NC: No calculable

Cuadro #2: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sexo. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	N	%	N	%	N	%
Sexo						
Masculino	18	42.9	37	50.7	55	47.8
Femenino	22	52.4	35	47.9	57	49.6
Ambiguo	2	4.8	1	1.4	3	2.6

Cuadro #3: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según clasificación del recién nacido. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrero. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Clasificación del recién nacido	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	N	%	n	%	N	%
RNPre PEG	0	0.0	1	1.4	1	0.9
RNPre AEG	32	76.2	55	75.3	87	75.7
RNT PEG	1	2.4	0	0.0	1	0.9
RNT AEG	8	19.0	17	23.3	25	21.7
RNT GEG	1	2.4	0	0.0	1	0.9

Cuadro #4: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según procedimiento. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Procedimiento	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	N	%	n	%	n	%
Catéter venoso central	32	76.2	51	69.9	83	72.2
Nutrición parenteral	24	57.1	40	54.8	64	55.6
Sonda Foley	22	52.4	22	30.1	44	38.3
Ventilación mecánica	18	42.9	23	31.5	41	35.6
Intervención quirúrgica	7	16.7	16	21.9	23	20.0
Esteroides postnatales	2	4.8	5	6.9	7	6.1
Toracocentesis	1	2.4	2	2.7	3	2.6
Dreno quirúrgico	1	2.4	2	2.7	3	2.6
Derivación Ventrículo peritoneal	2	4.8	1	1.4	3	2.6
Vacunación	1	2.4	1	1.4	2	1.7
Sonda de tórax	0	0.0	1	1.4	1	0.9

Cuadro #5: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según síntomas. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Síntomas	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	N	%	N	%	N	%
Deterioro clínico	20	47.6	29	39.7	49	42.6
Fiebre	15	35.7	27	37.0	42	36.5
Taquicardia	15	35.7	19	26.0	34	29.6
Desaturación	10	23.8	13	17.8	23	20.0
Taquipnea	9	21.4	11	15.1	20	17.4
Irritabilidad	8	19.0	10	13.7	18	15.7
Distensión abdominal	4	9.5	11	15.1	15	13.0
Apnea	4	9.5	10	13.7	14	12.2
Rash	6	14.3	5	6.8	11	9.6
Vómito o intolerancia VO	2	4.8	9	12.3	11	9.6
Hipotensión arterial	4	9.5	3	4.1	7	6.1
Hipoactividad	1	2.4	3	4.1	4	3.5
Diarrea	0	0.0	3	4.1	3	2.6
Rinorrea	1	2.4	0	0.0	1	0.9
Convulsiones	1	2.4	0	0.0	1	0.9
Fontanela abombada	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Cuadro #6: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según especimen para toma de muestra para cultivo. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Toma de muestra para cultivo	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	n	%	n	%	n	%
Sangre	42	100.0	73	100.0	115	100.0
Orina	32	76.2	45	61.6	77	67.0
Líquido cefalorraquídeo	19	45.2	22	30.1	41	35.6
Secresión piel/mucosas	9	21.4	6	8.2	15	13.0
Lavado brocoalveolar	7	16.7	4	5.5	11	9.6
Heces	0	0.0	3	4.1	3	2.6

Cuadro #7.1: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sitio de aislamiento. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Aislamiento	n	%*
Sangre	19	45.2
Orina	15	35.7
Secresión piel/mucosas	6	14.3
Lavado broncoalveolar	4	9.5
Inmunofluorescencia Viral	3	7.1
Líquido cefalorraquídeo	0	0.0
Heces	0	0.0

*Denominador: Aislamientos obtenidos (n=42)

Cuadro 7.2: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según sitio de aislamiento. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Aislamiento	n	%^a
Sangre	19	16.5
Orina	15	13.0
Secresión piel/mucosas	6	5.2
Lavado broncoalveolar	4	3.4
Inmunofluorescencia Viral	3	2.6
Líquido cefalorraquídeo	0	0.0
Heces	0	0.0

^aDenominador: Total de pacientes abordados por sepsis presuntiva (n=115)

Cuadro #8: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según agente aislado. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Agente	N	%*
Klebsiella pneumonia	10	23.8
Pseudomona aeruginosa	6	14.3
Escherichia coli	5	11.9
Staphylococcus epidermidis	5	11.9
Staphylococcus aureus	4	9.5
Candida albicans	2	4.8
Enterobacter cloacae	2	4.8
Proteus mirabilis	2	4.8
Virus respiratorio sincitial	2	4.8
Acinetobacter baumannii	1	2.4
Enterococcus faecalis	1	2.4

*Denominador: Aislamientos obtenidos (n=42)

Cuadro #9: Descripción de pacientes con sospecha de infección nosocomial según hallazgos de laboratorio. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	n	%	N	%	n	%
Leucocitosis	19	45.2	33	45.2	52	45.2
Neutrófilos inmaduros	7	16.7	9	12.3	16	13.9
Bandas	8	19.0	7	9.6	15	13.0
Trombocitopenia	8	19.0	6	8.2	14	12.2
Relación neutrófilos inmaduros/total>0.2%	4	9.5	3	4.1	7	6.1
Leucopenia	0	0.0	4	5.5	4	3.5
Procalcitonina	2	4.8	7	9.6	9	7.8
Proteína C reactiva (positiva)	24	57.1	31	42.5	55	47.8

Cuadro #10: Distribución de pacientes con sospecha de infección nosocomial según complicaciones asociados. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

	Con aislamiento		Sin Aislamiento		General	
	N	%	n	%	n	%
Hiperglicemia	3	7.1	6	8.2	9	7.8
Hipoglicemia	3	7.1	1	1.4	4	3.5
Muerte por Infección nosocomial	3	7.1	0	0.0	3	2.6

Cuadro #11: Descripción de pacientes con sospecha de infección nosocomial según agente y prueba de sensibilidad a antibióticos. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

	Oxacilina		Ampicilina		Amikacina		Gentamicina		Vancomicina		Clindamicina		Cefatazidime		Cefalotina		TMP-SMX		Meropenem		Ciprofloxacina		Imipenem		Nitrofurantoina			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%		
Enterobacteriaceae	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Staphylococcus aureus	0	0.0	0	0.0	2	33.3	3	50.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	2	33.3	0	0.0	1	16.7	3	50.0	0	0.0
Escherichia coli	0	0.0	1	20.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Staphylococcus epidermidis	3	60.0	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0	2	40.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Staphylococcus aureus	3	75.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Candida albicans	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Enterobacter cloacae	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Proteus mirabilis	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Enterobacteriaceae	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Acinetobacter baumannii	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Enterococcus faecalis	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Cuadro #12A: Determinación de factores de riesgo con el desarrollo de sepsis neonatal con agente aislado en pacientes con sospecha de infección nosocomial. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016 según sexo y prematuridad

	RR	IC95%	Valor p	RRa	IC95%	Valor p
Prematuridad	0.98	0.56-1.72	0.94	1.21	0.41-3.59	0.72
Sexo						
Masculino	1.0			1.0		
Femenino	1.29	0.59-2.81	0.52	1.59	0.63-3.84	0.33
Ambiguo	4.11	0.34-85.44	0.01	11.74	0.80-172.04	0.07

Cuadro #12B: Determinación de factores de riesgo con el desarrollo de sepsis neonatal con agente aislado en pacientes con sospecha de infección nosocomial. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016 según procedimientos asociados y sintomatología

Procedimientos						
CVC	1.23	0.69-2.20	0.47			
NP	1.06	0.65-1.73	0.81			
Sonda Foley	1.78	1.10-2.85	0.01	3.93	1.46-10.55	<0.01
VM	1.35	0.89-2.18	0.22			
SOP	0.80	0.41-1.56	0.49			
Esteroides	0.77	0.23-2.55	0.65			
Toracocentesis	0.91	0.18-4.59	0.91			
Dreno quirúrgico	0.91	0.18-4.59	0.91			
DVP	1.86	0.81-4.31	0.27			
Vacunación	1.37	0.34-5.62	0.69			
Sonda de tórax	NC					
Síntomas						
Deterioro clínico	1.22	0.76-1.97	0.40			
Fiebre	0.96	0.58-1.59	0.89			
Taquicardia	1.32	0.81-2.15	0.27			
Desaturación	1.25	0.72-2.15	0.43			
Taquipnea	1.29	0.74-2.26	0.38			
Irritabilidad	1.26	0.71-2.27	0.45			
Distensión abdominal	0.70	0.29-1.68	0.39			
Apnea	0.76	0.32-1.80	0.51			
Rash	1.58	0.86-2.87	0.19	3.73	0.84-16.4	0.08
Intolerancia VO	0.47	0.13-1.69	0.18	0.62	0.09-3.94	0.62
Hipotensión arterial	1.62	0.81-3.24	0.24			
Hipoactividad	0.67	0.12-3.75	0.63			
Diarrea	NC					
Rinorrea	2.78	2.2-3.55	0.16	2.78	2.2-3.55	0.16
Convulsiones	2.78	2.17-3.55	0.19	2.78	2.17-3.55	0.19
Fontanela abombada	NC					

Cuadro #12C: Determinación de factores de riesgo con el desarrollo de sepsis neonatal con agente aislado en pacientes con sospecha de infección nosocomial. Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016 según hallazgos de laboratorio

Hallazgos de laboratorio						
Leucocitosis						
Anemia	0.93	0.52-1.64	0.79			
Neutrófilos inmaduros	1.23	0.67-2.29	0.51			
Bandas	1.56	0.90-2.70	0.14	1.05	0.24-4.67	0.94
Trombocitosis	1.20	0.62-2.32	0.59			
Trombocitopenia	1.69	0.99-2.88	0.08	1.96	0.43-9.04	0.38
Relación neutrófilos inmaduros/total>0.2%	1.62	0.81-3.24	0.24			
Leucopenia	NC					
Procalcitonina	0.58	0.17-2.04	0.35			
Proteína C reactiva (positiva)	1.45	0.89-2.37	0.12	1.05	0.40-2.75	0.11
Complicaciones						
Hiperglicemia	0.90	0.34-2.35	0.83			
Hipoglicemia	2.13	1.14-3.96	0.10	11.06	1.00-121.54	0.05

9. Tablas

Tabla #1: Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de algunas pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de infección neonatal.

Adaptado de *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 3: S45

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Hemocultivo	11-38	68-100	90-100	72-100
Leucocitos <5000 ó >30000	17-90	31-100	50-86	60-89
Relación I/T >0.02	81	45	23	92
PCR > 10mg/L	37	95	63	87
IL-8 > 70pg/ml	77	76	42	94
Relación I/T >0.02 + PCR > 10mg/L	89	41	24	94
IL-8 > 70pg/ml + PCR > 10mg/L	91	74	43	98

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, Relación I/T:

Relación neutrófilos inmaduros/totales, PCR: Proteína C reactiva, IL: Interleucina

Tabla #2: Características demográficas de los 42 pacientes con un total de 47 aislamientos de germen en Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Marzo, 2016

Características demográficas	Valores
Edad (días)	31.2 (DE 23.0) (3-172)
Sexo	
Masculino	42.9%
Femenino	52.4%
Ambiguo	4.8%
Clasificación del Recién Nacido	
RNPre AEG	76.2%
RNT AEG	19.0%
Otro	4.8%
Procedimiento asociado	
CVC	76.2%
Nutrición parenteral	57.1%
Sonda Foley	52.4%
VMA	42.9%
Lugar de aislamiento	
Sangre	35.7%
Orina	28.6%
Secreción de piel/mucosas	14.3%
Lavado broncoalveolar	9.5%
Sangre y orina	7.1%
Otros	4,7%
Agente	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	23.8%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	14.3%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11.9%
<i>Escherichia coli</i>	11.9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	9.5%
<i>Candida albicans</i>	4.8%
<i>Enterobacter cloacae</i>	4.8%
<i>Proteus mirabilis</i>	4.8%
<i>Virus respiratorio sincitial</i>	4.8%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2.4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.4%

RNPre AEG: Recién nacido pre término adecuado para edad gestacional, RNT AEG: Recién nacido término adecuado para edad gestacional, CVC: Catéter venoso central, VMA: Ventilación mecánica asistida

Tabla #3: Tasa de infecciones relacionados a CVC en EEUU. Modificado de Avery's diseases of the newborn. -- 9th ed. / [edited by] Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar. p.553

Peso al nacer (gramos)	Infecciones del torrente sanguíneo asociados a CVC por 1000 días/<u>cateter NHSN 2008</u>
< 750	3.7
751-1000	3.3
1001-1500	2.6
1501-2500	2.4
> 2500	2.0
General	2.8

CVC: Cateter venoso central, NHSN: National Healthcare Safety Network de EEUU.

10. Figuras

Figura #1 Algoritmo para la interpretación de hemocultivos positivos por *Staphylococcus* sp. coagulasa negativa. Adaptado de Early Human Development 2014;90(1)S4–S6.

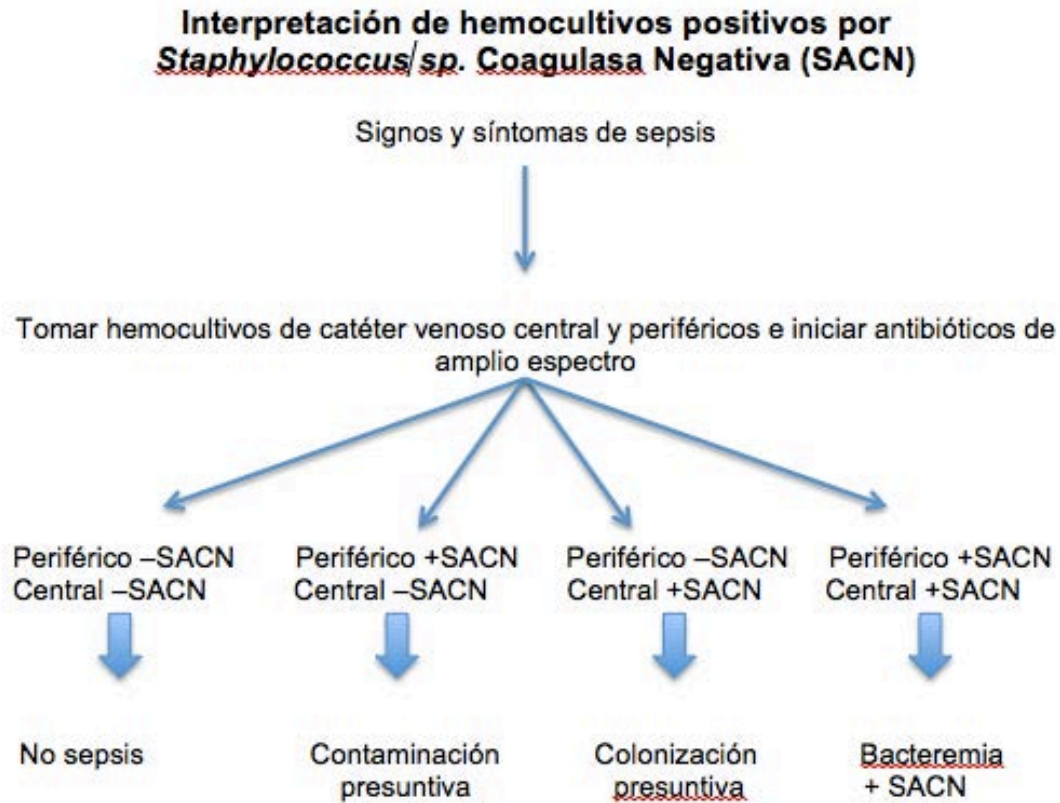


Figura #2 Principales agentes etiológicos causales de sepsis neonatal tardía según porcentaje de incidencia y región geográfica. Adaptado de Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:257–263.

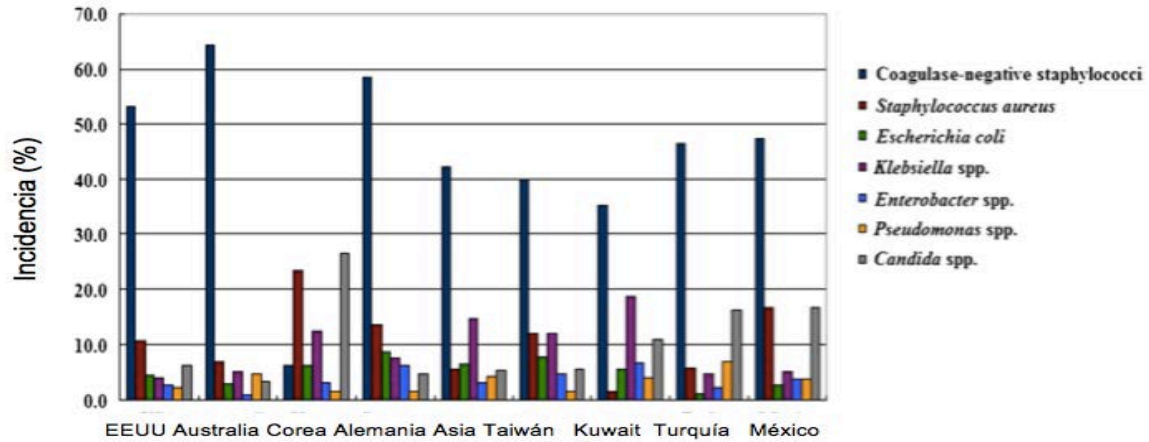
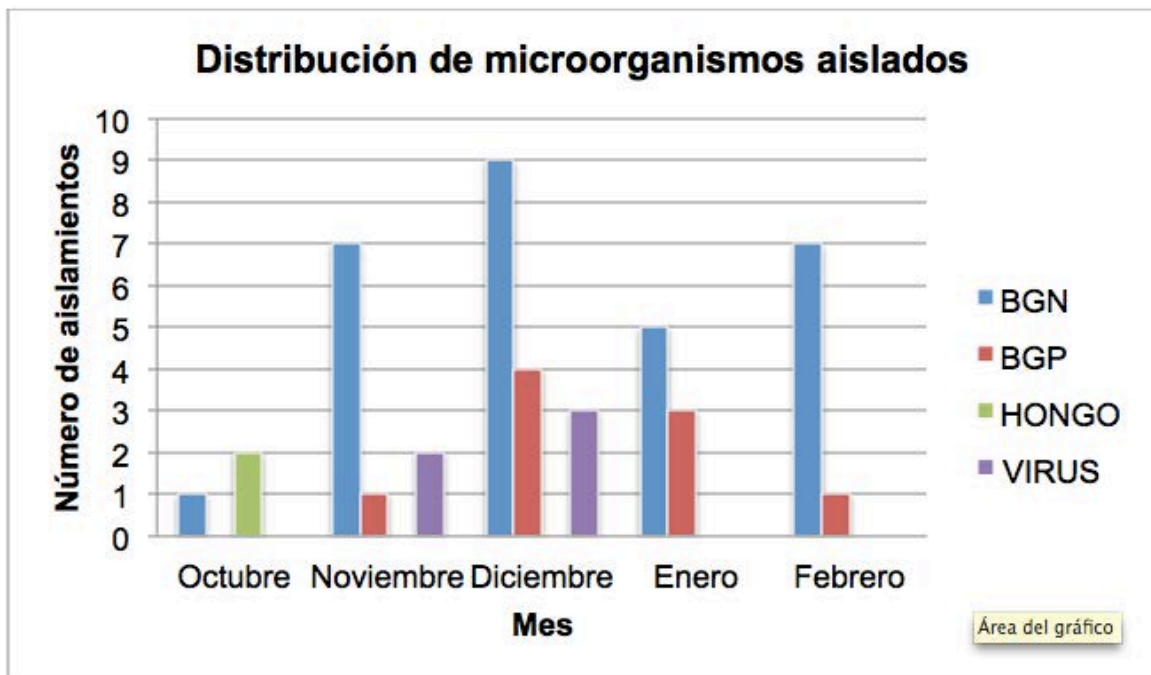


Figura #3: Distribución de microorganismos aislados por categoría Servicios de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN), Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Octubre, 2015-Febrero, 2016. BGN: Bacteria gram negativa, BGP: bacteria gram positiva



11. Discusión

La frecuencia de infección nosocomial en este cohorte fue mayor a las reportadas por otras UCIN según el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) de los Estados Unidos²⁴. Hubo una tasa de incidencia general de sepsis nosocomial de 7.2 por 1000 días de hospitalización. Esta cifra fue más alta que en la mayoría de las series anteriores de Estados Unidos y Europa, pero menor que en otras de países en vías de desarrollo. Estudios previos en países desarrollados, tales como el de Verstraete EH et al del 2015⁸ documentan incidencias en general entre 5% y 32%, representando según datos de NNIS tasas de alrededor de 3.1 por 1000 días de hospitalización²⁵. Por otro lado, estudios realizados en Asia reportan incidencias de hasta 60% que representan a su vez tasas mayores, según reportaron Heyba M et al también en el 2015²⁶.

La mayoría de los pacientes abordados por sospecha de sepsis nosocomial (75.7%) así como la mayoría de casos con sepsis nosocomial confirmada (76.2%) corresponden a pacientes con el antecedente de ser recién nacidos de pretérmino. Esto concuerda con la literatura aunque en proporción un poco mayor. Dong y colaboradores¹⁷ establecieron que aproximadamente 65.5% de los pacientes con sepsis nosocomial en las UCIN correspondían a este grupo.

Al igual que la mayoría de informes anteriores, la septicemia en general; pero en mayor proporción la infección de torrente sanguíneo asociado a CVC; fue la causa principal de IN. Estas representaron el 45.2% (19/42) de todas las infecciones, lo que produjo una tasa de 4.62 casos por 1000 días de exposición. Esta tasa es mayor a la reportada en otras series donde en general se estima alrededor de 2.8 casos por 1000 días de exposición⁶ (Ver Tabla #3) y 3.09 casos por 1000 días de exposición en otra serie²⁴. En segundo lugar se ubicaron las

infecciones del tracto urinario representando el 35.7% de las infecciones nosocomiales. Cabe resaltar que en la mayoría de publicaciones^{5, 6} ubican las ITU en incidencias menores y generalmente se reporta que el segundo lugar de incidencia corresponde a infecciones del tracto respiratorio y/o infecciones asociadas a la ventilación mecánica. Couto et al.²⁴ hallaron incidencias de 6.8% en vía respiratoria y tan solo 0.3% de incidencia de ITU en un estudio de 10 años realizado en Brasil. Por otro lado, Polin et al.²⁷ así como Legeay et al.⁴ reportan en estudios del 2012 y 2015 incidencias de infecciones nosocomiales de vía respiratoria de hasta 32% detrás únicamente de infecciones del torrente sanguíneo que son consistentemente las más frecuentes. La incidencia de infecciones respiratorias durante el estudio fue de 9.5% del total de infecciones nosocomiales. Es importante analizar a futuro si existe un sub diagnóstico de este tipo de patología.

Aun con las precauciones realizadas en SECIN para suspender antibióticos a las 48-72 horas si los cultivos van negativos y no hay deterioro clínico, esta práctica sigue dando lugar al uso innecesario de antibióticos ya que los hemocultivos son positivos en sólo el 16.5% de los casos de sepsis presuntiva. Reportes internacionales reportan cultivos positivos entre 5 % y 10 % de los casos sospechosos de sepsis¹⁷.

El hallazgo de los factores: trombocitopenia, hipoglicemia, PCR alterada y presencia de bacteriemia, evidenciaron una probable asociación con la presencia de sepsis neonatal en este estudio lo cual concuerda con lo que se indica en "Avery's diseases of the newborn"⁶, estos son factores que favorecen el diagnóstico presuntivo de sepsis nosocomial. Ver tabla #1.

Con respecto a los agentes etiológicos, los más frecuentes fueron la *Klebsilla pneumoniae* en el 23.8%(10/42), *Pseudomona aeruginosa* en el 14.3%(6/42) y *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* en el 11.9%(5/42) de los pacientes con aislamiento de germen. La Figura #3 agrupa los gérmenes según grupo y mes de aislamiento. Llama la atención que la mayoría de publicaciones ubica en primer lugar al *Staphylococcus epidermidis*, representando 53,2% a 77,9% de los casos de sepsis neonatal tardía en países desarrollados y 35,5% a 47,4 % en los países en vías de desarrollo¹⁷. (ver Figura #2). Tsai et al. reportan en una publicación reciente que varios estudios encontraron una creciente prevalencia de patógenos gram negativos como causa de sepsis neonatal tardía en las últimas dos décadas. A partir de estos hallazgos y los resultados de este cohorte, podemos suponer que las infecciones nosocomiales en este grupo de pacientes se ha tornado cada vez más frecuente en las UCIN . Los cambios en la atención obstétrica y neonatal pueden ser la causa de esta tendencia de aumento de la incidencia, además, se sabe que ciertas enfermedades crónicas subyacentes predisponen a los neonatos en general a tener mayor incidencia de infecciones por bacterias gram negativas²⁵.

La evaluación de la prueba de sensibilidad de antibióticos evidenció que los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia fueron la oxacilina que alcanzó un resistencia del 75.0%(3/4) para el *Staphylococcus aureus* y de 60.0%(3/5) para el *Staphylococcus epidermidis* y el único caso con *Enterococcus faecalis*. Estas cifras son similares a las halladas por Urzedo et al²⁸ quienes documentaron resistencias a oxacilina del 86.4% de cepas de *Staphylococcus epidermidis* aisladas. Hooven et al¹⁰ recomiendan por esta razón el uso de vancomicina como primera elección de cobertura antibiótica empírica contra bacterias gram positivas.

Otro de los antibióticos evaluados con elevada resistencia fue la gentamicina con resistencia de la mitad de los casos (3/6) con aislamiento por

Pseudomona aeruginosa y un 25%(1/4) en los aislamientos con *Staphylococcus aureus*. Dong et al¹⁷ reportan un estudio realizado en cuatro UCIN de Asia donde se demostró un 37% de resistencia a gentamicina por bacterias gram negativas y un 33% de estas fueron a su vez resistentes a gentamicina y cefalosporinas de tercera generación.

Con respecto a la alta asociación de uso de cateteres urinarios con incidencia de infección nosocomial en SECIN HNN, es recomendable revisar los protocolos de indicación así como técnicas de colocación y mantenimiento de las mismas.

La mortalidad con causa directa secundaria a infección nosocomial en SECIN HNN es de 7.1% según los datos de este estudio, sin embargo es importante resaltar que los 3/42 pacientes que fallecieron durante el estudio por esta causa eran pacientes con condiciones de fondo con altas probabilidades de fallecer y que se encontraban con manejo paliativo. Estos 3 casos se trataron de septicemia e ITU por *Escherichia coli* en un paciente de 35 días con hipoplasia ventriculo izquierdo no operable; ITU por *Pseudomona aeruginosa* en un paciente de 5 días con cardiopatía congénita compleja no operable; y un caso de septicemia por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente de 6 días con enfermedad metabólica severa por deficiencia multienzimática.

Hubo limitaciones en este estudio. No se evaluaron varios posibles factores de confusión tales como retrasos en la alimentación enteral, el uso de antibióticos al momento del abordaje por sepsis, el hacinamiento, o la falta de personal en la unidad durante el periodo de estudio.

12. Conclusiones

- La tasa de incidencia de infección nosocomial de SECIN HNN es mayor con respecto a países desarrollados y menor con respecto a países en vías de desarrollo.
- Los recién nacidos prematuros presentan mayor predisposición a desarrollar infecciones nosocomiales.
- El deterioro clínico en general es la principal razón por la que los pacientes se abordan como sepsis nosocomial presuntiva.
- El sitio de cultivo más frecuentemente realizado en los casos de abordaje por sepsis presuntiva en SECIN HNN es sangre.
- Los casos de sepsis confirmada son la minoría de todos los casos abordados como sepsis presuntiva en SECIN HNN. El 63% de los abordados se catalogan como sepsis descartada.
- Los factores de trombocitopenia, hipoglicemia, PCR alterada y presencia de bandemia evidenciaron una probable asociación con la presencia de sepsis neonatal.
- Las infecciones del torrente sanguíneo son las más frecuentes de los casos de sepsis nosocomial en SECIN HNN.
- Las bacterias Gram negativas son los microorganismos más frecuentemente aislados en casos de infección nosocomial en SECIN HNN.

- La utilización de sonda vesical es la intervención mayormente asociada con el desarrollo de infección nosocomial en SECIN HNN.
- Los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia fueron la oxacilina y la gentamicina.
- La probabilidad de fallecer como consecuencia directa de una infección nosocomial es baja en SECIN HNN.

13. Bibliografía

1. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1):3–9.
2. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2013; 68(1):24–32.
3. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31(2): 358–363.
4. Legeay C, Bourigault C, Lepelletier D, et al. Prevention of healthcare-associated infections in neonates: room for improvement. *Journal of Hospital Infection*. 2015; 89:319-323.
5. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. CDC Guidelines for Infection Control in Hospital Personnel. *Am J Infect Control*, 1998, 26:289–354 or *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:438–473.
6. Avery's diseases of the newborn. -- 9th ed. / [edited by] Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar. pp.551-564
7. Brady MT. Healthcare-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2005; 33:268-75.

8. Verstraete EH, Blot K, Mathieu L, et al. Prediction Models for Neonatal Health Care–Associated Sepsis: A Meta-analysis. *Pediatrics*; 2015; 135(4):1002-1014.
9. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, et al. Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 2013:1-10.
10. Hooven A, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Human Development* 2014; 90(1)S4–S6.
11. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM, et al. Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(10):668–75.
12. Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; 9(5):417–22.
13. Bloom BT, Craddock A, Delmore PM, et al: Reducing acquired infections in the NICU: observing and implementing meaningful differences in process between high and low acquired infection rate centers. *J Perinatol* 2003; 23:489-492.
14. Goldmann DA, Durbin WA, Freeman J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981; 144(5):449–59.

15. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(5):63.
16. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159:720–5.
17. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:257–263.
18. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics and Neonatology* 2016; 57(4): 81-94.
19. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3): 45-49.
20. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals: part I. Evolution of isolation practices. *Am J Infect Control*. 1996; 24:24–31.
21. Larson EL, Quiros D, Lin SX. Dissemination of the CDC's Hand Hygiene Guideline and impact on infection rates. *Am J Infect Control* 2007;35(10):666– 75.

- 22.** Bion J, Richardson A, Hibbert P, et al. 'Matching Michigan': a 2-year stepped interventional programme to minimise central venous catheter-blood stream infections in intensive care units in England. *BMJ Qual Saf* 2013; 22:110–23.
- 23.** Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, et al. Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013; 98:549–53.
- 24.** Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007 Apr;35(3):183-9.
- 25.** Ming-Horng T., I. Hsyuan Wu, Chiang-Wen Lee MD, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. *American Journal of Infection Control* 2016; 44:146-53.
- 26.** Heyba M, Ismaiel M, Alotaibi A, et al. Microbiological contamination of mobile phones of clinicians in intensive care units and neonatal care units in public hospitals in Kuwait. *BMC Infect Dis*. 2015 15;15:434-439.
- 27.** Polin RA, Denson S, Brady MT. Epidemiology and Diagnosis of Health Care Associated Infections in the NICU. *Pediatrics* 2012; 129:1104–1109.

- 29.** Eire Urzedo J, Domingos Levenhagen M, Santos Pedroso R. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47(3):321-326.

14. Anexos

14.1 Anexo #1: Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Estudio prospectivo de infección nosocomial en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Número de paciente: _____

Fecha de abordaje por sepsis: _____

Estancia UCIN HNN al momento de abordaje (días cumplidos) _____

Género: Masculino (1) _____ Femenino (2) _____ Ambiguo (3) _____

Edad (Días cumplidos) _____ Edad gestacional al nacimiento (semanas) _____

Clasificación RN:

RNT AEG (1)		RNPRES AEG (4)		RNPOST AEG (7)	
RNT PEG (2)		RNPRES PEG (5)		RNPOST PEG (8)	
RNT GEG (3)		RNPRES GEG (6)		RNPOST GEG (9)	

Factores de riesgo asociados:

VMA (1)		Esteroides postnatales (5)	
Sonda Foley (2)		NP (6)	
CVC (3)		Otros (7)	
SOP (4)			

Manifestaciones clínicas:

Fiebre $\geq 37.8^{\circ}$ C(1)		Distensión abdominal(9)	
Hipotermia $< 36^{\circ}$ (2)		Rash (10)	
Apnea (3)		Diarrea (11)	
Hipoactividad (4)		Rinorrea (12)	
Irritabilidad (5)		Hipoxia (13)	
Taquicardia > 160 LPM (6)		Fontanela abombada (14)	
Taquipnea > 60 RPM (7)		Deterioro clínico (15)	
Hipotensión arterial PAM < 30 (8)		Vómito/Intolerancia VO (16)	

Cultivo(s) tomado(s)

Sangre (1)		IFV (4)	
Orina (2)		LBA (5)	
LCR (3)		Secresión piel/mucosa/herida qx (6)	

Germen aislado: Sí (1) ____ No (2) ____

Germen: _____

Lugar(es) aislamiento:

Sangre (1)		IFV (4)	
Orina (2)		LBA (5)	
LCR (3)		Secresión piel/mucosa/herida Qx (6)	

Resistencia a antibióticos de germen (es) aislados:

Oxacilina (1)		Cefotaxime (7)	
Ampicilina (2)		Ceftazidime (8)	
Amikacina (3)		Metronidazol (9)	
Gentamicina (4)		Cefalotina (10)	
Vancomicina (5)		TMP-SMX (11)	
Clindamicina (6)		Meropenem (12)	

Criterios hematológicos y bioquímicos de laboratorio:

Anemia (1)		PCR > 20 (9)	
Leucopenia < 5000 leucos (2)		Hipoglicemia (10)	
Leucocitosis > 15000 leucos (3)		Hiperglicemia (11)	
Neutrofilos inmaduros > 10% (4)			
Neutrofilos inmaduros/total > 0.2% (5)			
Plaquetopenia < 100000 (6)			
Bandas totales > 750 (7)			
PCT > 0.5 (8)			

Valor de PCR al abordar _____

Muerte aducida como causa o secundario a infección nosocomial: Sí ____ No ____

Investigador _____ Fecha: _____

14.2 Anexo #2: Carta de aprobación del CLOBI



HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
Tel: 25233600 - Fax: 22481287

FORMULARIO COM-II CARTA APROBACION DE INVESTIGACION

28 de agosto del 2015
DG-1566-2015

Doctor
Alberto Guier Musmanni
Investigador principal

Estimado Doctor:

Asunto: **"Estudio de caracterización epidemiológica, clínica y microbiana de infección nosocomial en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" entre octubre 2015 y mayo 2016"**

Version 1.0

De conformidad con lo establecido por la **"Normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la CCSS"** el Comité Local de Bioética en Investigación del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" ha revisado su propuesta de investigación y considera que esta cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo cual esta Dirección General procede a aprobar su desarrollo.

Número de protocolo asignado: CLOBI-HNN-021-2015

Número de sesión en que se aprobó este estudio: 010-2015

Fecha de sesión en que se aprobó este estudio: 26-06-2015

Nombre del investigador principal: Dr. Alberto Guier Musmanni, Sub-investigadores: Dr. Javier Antonio Álvarez Urbina

Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: Hospital Nacional de Niños, Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal

Esta recomendación es válida hasta: 08/2016

Nombre de los miembros del CLOBI que participaron en el análisis de este estudio Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez, Dr. Cristián Pérez Corrales, Dra. Norma Cecilia Romero, Dra. Adriana González Rojas, Licda. Mariela Rojas Solano, Licda. Mariana Peralta Vargas

Se le recuerda la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CLOBI el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados (Observacional)**. Estos formularios están disponibles en www.cendeiss.sa.cr, vínculo Bioética.

Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

Atentamente,


Dra. Olga Arguedas Arguedas
Directora General



C.c.

Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez, Coordinador CLOBI Hospital Nacional de Niños
Subárea de Bioética en Investigación, CENDEISS
Archivo