



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN – COORDINACIÓN GENERAL DE POSGRADO

ISSSTE - CENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE
CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA
DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO
2020 A AGOSTO 2022”

Tesina

Para obtener el Diploma de:
Especialidad en Pediatría Médica

PRESENTA

Dra. Itzel Gabriela Lozano Vázquez

DIRECTORA DE TESINA

Dra. Ariadna Pérez Villagómez

CODIRECTORA DE TESINA

Dra. María José Ortiz Mora

Cuernavaca, Morelos., a Agosto 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA

“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE
CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA
DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO
2020 A AGOSTO 2022”

Que presenta:

Dra. Itzel Gabriela Lozano Vázquez

SINODALES

_____ Presidente	_____ Firma
_____ Secretario	_____ Firma
_____ Vocal	_____ Firma
_____ Suplente	_____ Firma
_____ Suplente	_____ Firma
_____ Nombre y firma Director(a) de la Facultad	_____ Nombre y firma Jefe de posgrado

Cuernavaca, Morelos., a Agosto de 2024

DEDICATORIAS

De niña soñaba con ser doctora, al estudiar medicina soñaba con ser pediatra y hoy en día puedo vivir mis sueños.

Gracias a Dios siempre por las bendiciones que ha tenido conmigo, por la hermosa familia y vida que me ha otorgado.

Gracias siempre mamá, papá y hermana; por ser lo más hermoso que tengo, por su apoyo incondicional, por permitirme soñar, por no soltarme nunca, por ser mi inspiración, mi refugio y mi fuerza cuando más frágil me siento, los amo más que a nada y los admiro tanto, gracias por su sabiduría, consejos y amor incondicional.

El sueño era mío, pero el logro es de los cuatro.

Gracias a mi maestra Dra Ari por desde el inicio adoptarme, exigirme, enseñarme, alimentarme y quererme. La quiero y admiro mucho, aprendí tanto de usted; en la pediatría y en lo personal. Gracias siempre.

Gracias mi querida Dra Majó por su apoyo y enseñanzas, por guiarme y exigirme.

A mis maestras y maestros pediatras, neonatólogas, intensivistas y cirujanos, gracias por todas sus enseñanzas, por moldearme a la pediatra que soy, por cuidarme, por exigirme, por todo. Les debo tanto. Mi admiración y cariño a ustedes, mil gracias.

A mis enfermeras gracias por cuidarme, regañarme y enseñarme, son angelitos en esta vida.

A mis pacientes, gracias por mostrarme lo delicada que es la vida y la fuerza que un pequeño ser puede tener.

A todos ustedes dedico este gran logro, gracias siempre.

RESUMEN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos en países en desarrollo, con una mortalidad del 19%. El objetivo principal de esta tesis es describir los aislamientos microbiológicos y susceptibilidad antibiótica de cultivos en pacientes con sepsis neonatal del área de Neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana (CRM) de marzo 2020 a agosto 2022. Un estudio del 2018 del I Global Burden of Disease refiere la sepsis neonatal como la tercera causa de mortalidad neonatal, siendo los prematuros los de mayor riesgo, haciéndolos más susceptibles a infecciones bacterianas. Esta tesis es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, obteniéndose mediante la recolección de datos del expediente clínico, revisión de cultivos del laboratorio central del ISSSTE-CRM, registro de datos, análisis estadístico de resultados, elaboración de tablas y gráficas, revisión de artículos para elaborar la discusión y emitir conclusiones. Se analizaron 11 pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, con cumplen con criterios de inclusión. Con distribución del 46% sepsis neonatal temprana; aislándose cocos Gram positivo 7% y bacilo Gram negativo 33%, sepsis neonatal tardía con 54%; aislándose Gram positivo 13% y bacilos Gram negativo 47%.

Los fluidos reportados mayormente fueron los hemocultivos y urocultivo. Las bacterias aisladas: 80% Gram negativos y 20% Gram positivos. Respecto al antibiograma, los cocos Gram positivo mostró mayor sensibilidad a tetracinas y vancomicina; mientras que los bacilos Gram negativos a cefalosporinas, carbapenémicos y aminoglucósidos. Los resultados muestran diversas preocupaciones respecto a la pobre identificación de aislamientos de cultivos y la falta de reporte del antibiograma, por otro lado, se tiene la buena elección terapéutica antimicrobiana en nuestro centro; elegida de forma dirigida, confiriendo presencia baja de gérmenes BLEE y buena sensibilidad a antibióticos de amplio espectro.

Palabras claves: Sepsis neonatal, cultivos, susceptibilidad, antimicrobianos, neonatología.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality in newborns in developing countries, with a mortality rate of 19%. The main objective of this thesis is to describe the microbiological isolates and antibiotic susceptibility of cultures in patients with neonatal sepsis from the Neonatology area of the ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana Hospital (CRM) from March 2020 to August 2022. A 2018 study in the Global Burden of Disease identified neonatal sepsis as the third leading cause of neonatal mortality, with premature infants being at highest risk, making them more susceptible to bacterial infections. This dissertation is an observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study, obtained through the collection of data from the clinical file, review of cultures from the central laboratory of the ISSSTE-CRM, data recording, statistical analysis of results, preparation of tables and graphs, review of articles to elaborate the discussion and issue conclusions. A total of 11 patients with a diagnosis of neonatal sepsis, a positive culture, and complete data in the physical file were analyzed. With a distribution of 46% early neonatal sepsis; 7% Gram positive cocci and 33% Gram negative bacillus were isolated, and 54% had late neonatal sepsis; 13% were Gram positive and 47%

Gram negative bacillus. The most commonly reported fluids were blood cultures and urine cultures. Bacteria isolated: 80% Gram negative and 20% Gram positive. Regarding the antimicrobial susceptibility test, Gram-positive cocci showed greater sensitivity to tetracyclines and vancomycin; while Gram-negative bacilli to carbapenems and aminoglycosides. The results show several concerns regarding the poor identification of culture isolates and the lack of antimicrobial susceptibility test reporting, on the other hand, there is a good choice of antimicrobial therapy in our center; Targeted choice, conferring low presence of ESBL germs and good sensitivity to broad-spectrum antibiotics.

Keywords: Neonatal sepsis, cultures, susceptibility, antimicrobials, neonatology.

Tabla de contenido

	Páginas
Dedicatorias.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Índice de figuras.....	7
Índice de tablas.....	7
Lista de abreviaturas.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	10
II.1. Definición y epidemiología.....	10
II.2. Clasificación	11
II.3. Factores de riesgo.....	12
II.4. Fisiopatología.....	14
II.5. Diagnostico	16
II.6. Cultivos.....	20
III. JUSTIFICACIÓN.....	26
IV. HIPÓTESIS.....	26
V. OBJETIVOS.....	26
General.....	26
Específicos.....	26
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
6.1. Descripción operacional de variables.....	29
6.2. Consideraciones éticas.....	30
VII. RESULTADOS.....	32
VIII. DISCUSIÓN.....	35
IX. CONCLUSIONES.....	35
X. REFERENCIAS.....	36
XI. ANEXOS.....	38

Lista de figuras

		Páginas
Figura 1	Rango de edad gestacional. Los RN prematuros mostraron mayor frecuencia; Pretérmino 64%, pretérmino extremo 27% y de término 9%.	32
Figura 2	Distribución del peso al nacimiento; siendo el PAEG el más frecuente con un 73%, seguido del PBEG con un 27% y sin ningún paciente para PEEG con 0%.	33
Figura 3	Distribución de fluidos de cultivos con aislamiento. El hemocultivo con mayor frecuencia con un 62%, seguido de la punta de catéter con un 21%, el urocultivo con un 13% y finalmente con la misma frecuencia el 7% con secreción bronquial y ocular.	33

Lista de tablas

		Páginas
Tabla 1	Criterios de la Organización Mundial de la Salud para infección severa en niños.	18
Tabla 2	Signos y síntomas iniciales de infección en recién nacidos.	18
Tabla 3	Aparición de los síntomas: diferencia entre sepsis precoz y sepsis tardía.	19
Tabla 4	Escaso valor predictivo positivo de signos clínicos sugerentes de sepsis neonatal.	20
Tabla 5	Cultivo de fluidos para el diagnóstico de sepsis.	21
Tabla 6	Proporción de la sensibilidad con óptimo y subóptimo volumen de sangre.	24
Tabla 7	Descripción operacional de las variables.	28
Tabla 8	Descripción de antibiogramas reportados en cultivos procesados.	34

Lista de abreviaturas

ISSSTE	Instituto de Seguridad Social
CRM	Centenario de la Revolución Mexicana
RN	Recién nacido
SDG	Semanas de gestación
PBEG	Peso bajo para edad gestacional
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
EGB	Estreptococo b hemolítico del grupo B
TCB	Tiempo de Crecimiento Bacteriano

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal conocida por ser una causa importante de morbilidad y mortalidad de los neonatos en países en desarrollo (1), con una mortalidad del 19% (4). así como la primordial razón de ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, lo cual genera una alta diversidad de morbilidad en los pacientes, tanto a corto como a largo plazo, lo cual incrementa la estancia intrahospitalaria, la necesidad de multi invasiones al paciente, el uso de múltiples medicamentos, así como altos costos del manejo. Múltiples estudios tanto nacionales como internacionales, refieren a la sepsis neonatal temprana y tardía como una causa predominante de mortalidad en países en desarrollo, como lo es México.

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana cuenta con una alta demanda de pacientes que cursan con sepsis neonatal tanto temprana como tardía, lo cual hace indispensable el conocer cuáles son los aislamientos microbiológicos de cultivos y su susceptibilidad antibiótica, con lo cual se puede mejorar la terapia antimicrobiana, haciendo que sea más dirigida y eficaz. Además, al obtener esta importante información de los aislamientos microbiológicos y su susceptibilidad antibiótica, se reduce el tiempo de la terapia antibiótica empírica, reduciendo a su vez la resistencia antibiótica, acortando la estancia intrahospitalaria, disminuyendo la carga laboral y rebajando el costo de atención en los sistemas de salud (5).

El objetivo principal de esta tesis es describir los aislamientos microbiológicos y susceptibilidad antibiótica de cultivos en pacientes con sepsis neonatal del área de Neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana (CRM) de marzo 2020 a agosto 2022.

Esta tesis es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, obteniéndose mediante la recolección de datos del expediente clínico, revisión de cultivos del laboratorio central del ISSSTE-CRM, registro de datos, análisis estadístico de resultados, elaboración de tablas y gráficas, revisión de artículos para elaborar la discusión y emitir conclusiones.

Como hipótesis se describe que los aislamientos microbiológicos de cultivos en pacientes con sepsis neonatal del área de Neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la

Revolución Mexicana de marzo 2020 a agosto 2022 en la sepsis neonatal temprana son semejantes a los descritos en la literatura.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Definición

La sepsis definida como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia de infección sospechada o confirmada por hemocultivo, o como resultado de ésta. (8) Tradicionalmente la definición de sepsis incluye el aislamiento de un patógeno obtenido de un fluido estéril (6).

Epidemiología

La sepsis neonatal conocida por ser una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes neonatos de países en desarrollo (1), afectando de 4 a 22 recién nacidos por cada 1000 nacimientos alrededor del mundo (2).

Un estudio del 2018 del I Global Burden of Disease identificó a la sepsis neonatal como la tercera causa más común de mortalidad neonatal (336 300 muertes por año) y la 16va más importante contribuyente de pérdida de años de vida en todos los grupos de año (3).

Basado en los niveles de la población un estudio de las últimas dos décadas, la estimación global de incidencia de sepsis neonatal es de 2202 por cada 100 000 nacidos vivos (intervalo de confianza 95%), con una mortalidad entre 11% a 19% (4).

En USA, la incidencia de sepsis neonatal bacteriana varía de 1 a 4 infecciones por cada 1000 nacimientos, con variaciones dependientes de la región y temporadas. Los recién nacidos de término de sexo masculino tienen una incidencia mayor de sepsis respecto al sexo femenino, asociación que no se presenta en los neonatos pretérmino (6). Un estudio de USA refiere que la sepsis neonatal es fatal en los recién nacido de término en un 2%, en prematuros 20%, y 30% en aquellos con meningitis concomitante: Otro estudio de sepsis con *Streptococo* del grupo B (SGB) aislada, de sepsis neonatal temprana se confirmó meningitis en 7%, mientras que en los de sepsis neonatal tardía desarrollaron meningitis 27% (3).

Un estudio retrospectivo de la sepsis temprana de la Red Canadiense Neonatal reveló una tasa de 6.8 por cada 1000 admisiones de 2003 a 2005 y 6.2 por cada 1000 admisiones de 2006 a 2008 (5). Un estudio del National Institute of Child Health and Human Development

(NICHHD) Neonatal Research Network, documentaron tasas de sepsis temprana confirmadas por cultivo, de casi 400 000 nacimientos; siendo 0.98 infecciones por 1000 nacimientos, con tasas inversamente proporcionales con el peso al nacimiento (10.96 por 1000 nacimientos de 401-1500 g al nacer, 1.38 de 1501-2500 g al nacer, 0.57 en >2500 g al nacer) (2).

El Departamento de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes en la Ciudad de México, reportó una incidencia del 2.3% del total de nacimientos atendidos de enero 2011 a noviembre 2016 (7).

Clasificación

La clasificación de la sepsis neonatal es con base al momento de su inicio; siendo temprana o tardía, la edad de presentación y el tiempo de episodio de la sepsis (2,6).

La sepsis neonatal precoz o temprana se manifiesta en las primeras 72 horas de vida. (9) Es adquirida antes o durante el nacimiento, usualmente representa transmisión vertical madre-hijo (6).

Los patógenos mayormente identificados son la *Escherichia Coli*, y otros Gram negativos (9). Algunos clínicos incluyen aquella infección que ocurre durante los 7 días de vida en la que se aísla *Streptococos del grupo B* (GBS) (6).

La incidencia reportada de la sepsis neonatal temprana es muy baja, alcanzando el 1 % nacidos vivos, sin embargo, pudiendo llegar a ser mortal ni un diagnóstico oportuno y manejo inmediato. (9).

La sepsis neonatal tardía o asociada a los agentes de salud es aquella que se presenta después de las 72 horas de vida, es atribuida a organismos adquiridos de la interacción con el entorno hospitalario o la comunidad (9, 6).

En algunas situaciones, los patógenos asociados a la sepsis tardía son adquiridos vía intraparto, pero tiene presentación clínica después de 72 horas de vida (6).

Los prematuros extremos y los recién nacidos de término con factores de riesgo elevado, generalmente tienen una estancia intrahospitalaria prolongada, por lo que la designación de sepsis tardía puede aplicarse a cualquier episodio de sepsis desde su nacimiento a su alta hospitalaria independientemente de la edad de la presentación. Para las infecciones de GBS, el inicio tardío se refiere a la enfermedad que ocurre de 1 semana a 3 meses de edad, las infecciones que se desarrollan después de 3 meses se designan como infección de inicio muy tardío (6). Su incidencia varía de 0.6% a 14.2% en RN internados (9).

Definiciones

- Sepsis definitiva: presencia de signos clínicos y aislamiento del microorganismo infeccioso en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Sepsis dudosa: signos clínicos, 2 parámetros de cribado positivos y hemocultivo o cultivo de LCR negativos.
- Sin sepsis: sin síntomas o clínica inespecífica, cribado para sepsis y cultivos sin aislamiento.
- Sepsis clínica muy clara y compatible con infección, hemocultivos y cultivos de otros fluidos sin desarrollo. Con descarte de diagnósticos diferenciales (9).

FACTORES DE RIESGO (2)

Factores de riesgo neonatales

Los factores de riesgo para sepsis temprana o sepsis tardía, varían dependiendo de la naturaleza de adquisición de los patógenos, sin embargo, lo que supone mayor riesgo para los recién nacidos, es disminución de la edad gestacional, sin importar el mecanismo de transmisión. Los neonatos con prematurez extrema y peso muy bajo al nacimiento (MBPN) definidos como peso menor a 1500 gramos, son mayormente diagnosticados con sepsis que los recién nacidos a término (2). Los pretérmino con peso bajo al nacer tienen 3-10 veces más incidencia de infección que los de término con peso adecuado (6).

Los prematuros presentan mayor riesgo debido a la inmadurez de su sistema inmune (5), la disfunción inmune, la ausencia de paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos en los prematuros, la respuesta del hospedero (6), larga hospitalización, alta exposición a procedimientos, accesos y dispositivos invasivos, antibióticos de amplio espectro (5), intubación endotraqueal, proveen una entrada o dañan la barrera y mecanismos de

defensa, lo que las coloca como un riesgo incrementado de adquirir infecciones intrahospitalarias (6), otorgando mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, favoreciendo el aumento de los microorganismos multirresistentes (5). La resucitación al nacimiento, incluida la intubación endotraqueal, colocación de catéteres umbilicales, se asocian con un incremento del riesgo de infección bacteriana (6).

Los RN <1000 gramos presentan el mayor riesgo de infección tardía, 3 a 10 veces más que los RN a término, y el 65% de ellos cursando diversos episodios de infección durante su estancia en UCIN. De estos, el 39% se consideran con infección con base a datos clínicos, pero sin confirmación en el hemocultivo (9).

En la sospecha de sepsis neonatal tardía, 26% de los neonatos presentan aislamiento en el hemocultivo, y 21% tiene sepsis clínica con “probable infección”, agregando cobertura antibiótica incluso sin contar con clínica completa de sepsis. En RNp <28 semanas de gestación con 17 días de vida solamente 34% presentaron sepsis tardía (9).

Factores de riesgo maternos

La historia clínica materna brinda información importante acerca de la exposición a enfermedades infecciosas, colonización bacteriana, inmunidad (innata y adquirida), factores de riesgo obstétricos (prematuridad, ruptura prolongada de membranas mayor o igual a 18 horas, corioamnionitis, e infecciones de la vía urinaria) (6). La aspiración o deglución de bacterias del líquido amniótico pueden condicionar neumonía congénita o infecciones sistémicas, con manifestaciones que frecuentemente aparecen antes del nacimiento (taquicardia o sufrimiento fetal), al nacimiento (apnea, distrés respiratorio y choque) o después de un período de latencia desde pocas horas hasta 1 o 2 días (distrés respiratorio, inestabilidad hemodinámica o choque) (6).

Factores de riesgo para sepsis temprana

Edad gestacional, factores maternos; corioamnionitis, fiebre periparto, período de tiempo de la ruptura de membranas al nacimiento. La etnia y raza no son factores que por sí mismos provoquen sepsis, se asocian más bien al cuidado prenatal; consultas prenatales, abuso de sustancias, se describe incremento del 50% de nacimientos de prematuros en mujeres de raza negra en comparación a cualquier otra raza. Las concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D en los neonatos, se ha asociado a sepsis de inicio temprano (2).

Factores de riesgo para sepsis tardía

Factores neonatales: prematuridad, peso bajo al nacer, anomalías congénitas. Pacientes con estos factores requieren dispositivos invasivos, retraso en la vía enteral, medicación (ej. Antibióticos, antagonista de receptores de histamina, inhibidores de la bomba de protones) y manejo complejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales; afectando el microbiota del neonato y contribuyendo a la vulnerabilidad patogénica. Catéteres venosos centrales y cánulas endotraqueal, son necesarios, siendo puerta de entrada directa a diferentes patógenos. Factores externos: disminución de las medidas precautorias de infecciones (2).

FISIOPATOLOGÍA

El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica (bacteriemia, viremia, fungemia) o una infección localizada (meningitis, neumonía, pielonefritis, entre otras), producen alteración sistémica y pueden progresar a sepsis grave, choque séptico y muerte. Este síndrome clínico se caracteriza por signos y síntomas de infección sistémica, se confirma al aislarse en hemocultivo mediante la presencia de bacterias, hongos o virus, y presentándose en los primeros 28 días de vida (8).

Respuesta Inmune Neonatal

Los neonatos tienen una deficiencia variable de la respuesta inmune tanto innata como adquirida, haciéndolos más vulnerables a infecciones (2). La ontogenia inmunológica neonatal está diseñada de manera única para responder a los desafíos inmunológicos de la vida temprana (17)

Inmunidad innata

La respuesta inmune innata no está completamente desarrollada y es funcionalmente distinta a la respuesta inmune del adulto, lo que incrementa el riesgo de presentar sepsis, mantiene un fenotipo más regulador y antiinflamatorio (2,17), aumentando la susceptibilidad a la infección por patógenos (17).

El desarrollo de la piel y la función de la barrera son más inmaduros a menor edad gestacional, requiriendo dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales y tubos endotraqueal, causando daño en la barrera física (8).

El plasma neonatal tiene concentraciones reducidas del complemento, proteínas y péptidos antimicrobianos (APP) y liberación de APP en los sitios de infección (17).

En los neonatos los neutrófilos están disminuidos en número, reducción de actividad fagocítica y de estallidos respiratorios, retraso en la liberación de trampas extracelulares (TNE), deficiencia en adherencia, quimiotaxis y habilidad fagocitaria (2,17).

El número de monocitos incrementa a menor edad gestacional, sin embargo, su reclutamiento y quimiotaxis esta alterados, causando una respuesta inflamatoria amortiguadora incluso ante incremento de la demanda (2)

Adicionalmente los monocitos neonatales tienen disminuida la habilidad presentadora de antígeno, el cual disminuye aún más con la prematuridad. Mientras que el número de macrófagos incrementa durante los primeros días de vida, inicialmente tienen un recuento bajo debido a una alteración en su reclutamiento. Los macrófagos que están disponibles tienen una respuesta proinflamatoria deprimida (2).

Las células dendríticas son menos numerosas e inmaduras, tienen disminuida la expresión de varios reguladores químicos inmunológicos, y son incapaces de activar efectivamente la respuesta adaptativa, secundario a una generación elevada de IL-10 y reducción de producción de IL-12, lo que promueve la respuesta Th2 (2,17).

Inmunidad adquirida

En el entorno extrauterino, la respuesta inmune neonatal empieza a desarrollarse al construirse la memoria celular al contacto con diversos patógenos, mostrando una respuesta inmune adaptativa hiposensible (2,17).

Este tipo de inmunidad es inicialmente adquirida mediante paso transplacentario de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina A (IgA) secretada en la leche materna. Esta adquisición de anticuerpos, generan protección durante cierto tiempo mientras el neonato es incapaz de producir sus propios anticuerpos (2).

El neonato carece de exposición in útero debido al medio estéril intrauterino, con supresión de la respuesta de células T, al disminuirse en el 2do y 3er trimestre, por lo que su respuesta

inmune adquirida es deficiente. El número de células Th1, las cuales son críticas para montar una respuesta proinflamatoria, es baja; cuantitativamente, hay un claro aumento en la frecuencia de poblaciones de células T emigrantes tímicas vírgenes y recientes, con predilección por TReg diferenciación y señalización inmunitaria innata. Las células Th2 que son las responsables de montar una respuesta antiinflamatoria ante parásitos y alérgenos, es más abundante, si bien el sistema inmunitario del recién nacido puede reaccionar a la exposición antigénica temprana, esta respuesta se caracteriza por una disminución significativa de la actividad de Th1, con un exceso de respuesta de Th2 (2,17).

A pesar de que la producción de IgM comienza a las 12 semanas de gestación, todos los neonatos tienen niveles bajos de IgG, ya que la producción de inmunoglobulinas que requieren cambio de clase se reduce durante varios meses después del nacimiento, por lo que en los prematuros es aún más bajo (2,17).

La adquisición transplacentaria de IgG es baja al inicio del 2° trimestre y continua con un aumento en las últimas semanas de gestación, dejando a los bebés pretérmino antes de este aumento de anticuerpos, con mayor riesgo de infecciones (2).

Sepsis de inicio temprano

Generada por transmisión bacteriana vertical de la madre al feto durante el periodo perinatal (3), ocurre in útero, mediante paso transplacentario, o más comúnmente ascienden las bacterias desde el ambiente vaginal posterior a la ruptura de membranas (6), diseminación hematológica por la placenta o raramente por adquisición retroperitoneal a través de las trompas de Falopio (3).

Más común es la infección de los recién nacidos al exponerse a bacterias potencialmente patógenas, virus u hongos durante su paso a través del canal vaginal, los cuales colonizan las membranas mucosas fetales, pulmones o intestinos (6,3).

El canal vaginal es colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que pueden ser transmitidos de forma vertical, ascendiendo la infección por el líquido amniótico o infección neonatal en el trabajo de parto o el nacimiento (6).

Ureaplasma parvum y *Ureaplasma urealyticum*, ambas micoplasmas genitales, son las bacterias más comúnmente aisladas en placentas con corioamnionitis confirmada mediante histología y en líquido amniótico. *Ureaplasma* spp coloniza el tracto respiratorio de los prematuros, y se ha asociado con displasia broncopulmonar (6).

Sepsis de inicio tardío o sepsis adquirida

Resulta del entorno postnatal a bacterias patógenas, la composición del microbioma neonatal es muy variable, con microbioma inofensivo que se vuelve dominante y daña el sistema inmune del neonato (3).

Durante los 3 primeros meses de vida, el sistema inmune innato, incluidos los fagocitos, células natural-killer, células presentadoras de antígeno y el sistema de complemento, proveen una defensa contra los patógenos. Los neutrófilos tienen una disminución de la función y una baja concentración de inmunoglobulinas incrementa la susceptibilidad de los prematuros a infecciones invasivas (6).

A medida que los bebés crecen, están expuestos a organismos ambientales que pueden ser patógenos a aquellos con un sistema inmunológico inmaduro. Contacto con personal hospitalario, miembros de la familia, fuentes nutricionales y equipo contaminado, todo representa una oportunidad de exposición a patógenos. Las manos contaminadas son la fuente más común de infecciones en neonatos admitidos en el hospital (6).

Infecciones de inicio tardío del torrente sanguíneo ocurren más frecuentemente en neonatos con accesos venosos centrales que en infantes con accesos venosos centrales, estas infecciones son atribuidas a organismos Grampositivas, incluidos *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Streptococcus* (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico más común en la unidad de cuidados intensivos neonatales es “sospecha de sepsis”, con base a la anamnesis e interrogatorio clínico completo (8).

Existe un sistema validado de puntuación que utiliza análisis bayesianos de estimaciones precisas de los efectos de los factores de riesgo de la madre en la sepsis, combinado con las tasas actuales de incidencia de USA de la Sepsis Neonatal Temprana en la profilaxis periparto de SGB (10).

La “calculadora” de riesgo de sepsis neonatal temprana, descrita por Káiser Permanente en California (<https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org>), realizó una estratificación cuantitativa del riesgo para sepsis precoz basada en la evolución clínica en las primeras 12-24 horas de vida en neonatos >34 semanas de gestación, calcula la probabilidad de sepsis precoz por 1000 recién nacidos vivos (5).

Conforme la edad gestacional disminuye, la probabilidad de infección aumenta aun con los mismo factores de riesgo que los neonatos a término, sin embargo en muchos prematuros no se corrobora la sepsis neonatal (10).

La estratificación de riesgo de sepsis neonatal temprana se lleva a cabo mediante algoritmos categóricos; con factores de riesgo intraparto, exploración física a fin de identificar signos clínicos de enfermedad posterior al nacimiento, valoraciones de riesgo multivariadas con base a factores de riesgo intraparto y exámenes neonatales (9).

El diagnostico por lo tanto se basará en los factores de riesgo tanto para sepsis neonatal temprana como para la tardía, antecedentes maternos, perinatales, presentación clínica del neonato, estudios de laboratorio y cultivos (8).

CLÍNICA

El diagnóstico de sepsis en el neonato es un reto, considerando que la mayoría de los signos son inespecíficos (9).

Conciso es que una exploración física sin alteraciones y un recién nacido asintomático poseen un elevado valor clínico con muy buen valor predictivo para determinar que la ausencia de sepsis. La valoración y vigilancia constante del recién nacido es crítica para conocer los signos y síntomas que pueden variar de no específicos a fallo multiorgánica (9).

Clínicamente la sepsis neonatal temprana y tardía se presentan con signos similares, en ambos, una fase temprana de signos leves y fáciles de perder de vista pueden –si no se trata- progresar a una enfermedad severa la cual conlleva a inestabilidad de signos vitales, manifestaciones de sistema nervioso central como irritabilidad, letargia o convulsiones, por último, falla multiorgánica y muerte (3).

La sepsis neonatal puede presentarse con signos sutiles pero que pueden progresar rápidamente a falla multiorgánica y meningitis, los cuales llevan a una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El tiempo desde el inicio de la enfermedad a la etapa final de manifestaciones puede ser rápido - algunas horas-, durante las cuales se presentan signos de compensación que duran hasta un día o más antes de volverse inestable (3).

Los signos y síntomas clínicos de la sepsis son inespecíficos, con gran variabilidad respecto a la edad gestacional, la edad de presentación y la gravedad de la infección (9).

Los neonatos con sepsis bacteriana muestran signos y síntomas inespecíficos o signos específicos de infección, incluyendo inestabilidad térmica, hipotensión, hipoperfusión tisular con palidez y piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, distrés respiratorio, quejido respiratorio, cianosis, irritabilidad, letargia, convulsiones, intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, ictericia, petequias, purpura y sangrado (6), Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para infección severa en niños (6).

Neurológico	Convulsiones, somnolencia, inconciencia, disminución de la actividad, fontanela abombada
Respiratorio	Frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto, quejido respiratorio, tiraje intercostal, cianosis central
Cardiaco	Mala perfusión, pulsos rápidos o amplios
Gastrointestinal	Ictericia, pobre succión, distensión abdominal, emesis
Dermatológico	Pústulas, eritema periumbilical o purulento
Musculo esquelético	Edema o eritema que recubre los huesos o articulaciones
Otras	Temperatura mayor a 37.7°C (o sensación de caliente) o menor a 35.5°C (o sensación de frío)

Los síntomas iniciales suelen ser pocos, incluyendo apnea o taquipnea, con retracciones costales, aleteo nasal, quejido respiratorio o taquicardia (6), Tabla 2.

Tabla 3. Aparición de los síntomas: diferencia entre sepsis precoz y sepsis tardía (9).

Aparato o sistema	Síntomas
General	Fiebre, inestabilidad térmica, “no buena apariencia”, pobre succión, edema
Gastrointestinal	Distensión abdominal, vómito, diarrea o hepatomegalia
Respiratorio	Apnea, disnea, taquipnea, retracción costal, aleteo nasal, quejido respiratorio, cianosis
Renal	Oliguria
Cardiovascular	Palidez, piel moteada, fría, piel pegajosa, taquicardia, hipotensión, bradicardia
Sistema Nervioso Central	Irritabilidad, letargia, temblor, convulsiones, hiporreflexia, hipotonía, reflejo de Moro anormal, respiración irregular, fontanela plena, llanto agudo.
Hematológico	Ictericia, esplenomegalia, palidez, petequias, purpura, sangrado.

Complicaciones tardías de sepsis incluyen falla respiratoria, hipertensión pulmonar, falla cardíaca, choque, falla renal, disfunción hepática, edema cerebral o trombosis, hemorragia o insuficiencia adrenales, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación vascular diseminada (6).

En un estudio retrospectivo, transversal en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel de Nepal de 2015 a 2017, se encontraron que los signos más comunes a la admisión de la unidad de cuidados intensivos neonatales fueron distrés respiratorio (79.9%), taquicardia (60.9%), cianosis (59.4%) e hipotermia (53.6%) (11), Tabla 3.

Tabla 3. Aparición de los síntomas: diferencia entre sepsis precoz y sepsis tardía (9).

Datos clínicos	Sepsis temprana	Sepsis tardía
Apnea	+++	+++
Fiebre	++	+++
Dificultad respiratoria	+++	+++
Hipoxia	++	++
Mala alimentación	++	++
Letargia	++	++
Irritabilidad	++	++
Hipotermia	+	++
Cambios - nivel de actividad	++	++
Hipotensión	+	+
Vómitos	+	+
Diarrea	+	+
Ictericia	0	+
Meconio	+	0
Convulsiones	+	+
Cianosis	+	+

La temperatura se considera como criterio, sin embargo en los primeros 4 días de vida, únicamente el 10% con temperatura $>37.8^{\circ}\text{C}$ reporta aislamiento del hemocultivo, la hipotermia o la fiebre, presentan un valor predictivo de sólo 20%, mientras que los signos cardiovasculares de 33% (9).

La apnea-bradicardia y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, son manifestaciones clínicas precoces de sepsis neonatal tardía, por otro lado en la sepsis neonatal temprana, los datos clínicos se consideran mas sensibles que los parámetros séricos de laboratorio (9).

Tabla 4. Escaso valor predictivo positivo de signos clínicos sugerentes de sepsis neonatal (9)

Signo Clínico	Prevalencia (%)	VPP (%)	OR	IC de 95%
Apneas/Bradicardia	54.8	14.5	1.58	1.14-2.18
Síntomas digestivos**	46.3	13.9	1.26	0.92-1.72
Requerimientos de O ₂	36.6	16.8	1.78	1.29-2.45
GB:				
Inmaduros/Totales				
>0.2	33.1	16.7	1.39	0.97-1.97
Aumento en apoyo de VM	29.2	17.4	1.8	1.31-2.47
Intolerancia alimentaria	25.4	15.4	1.4	1.0-1.96
Letargia/Hipotonía	22.7	19.6	2.11	1.52-2.92
GB >20 000	22.0	15.1	1.12	0.76-1.66
Inestabilidad Térmica	10.8	10.2	0.78	0.45-1.66
Acidosis metabólica	8.6	22.4	2.21	1.42-3.44
Hiperglicemia	8.3	18.2	1.63	1.0-2.66
Neutropenia (< 1500)	8.0	20.7	1.68	0.99-2.85
Hipotensión	4.6	31.3	3.49	2.09-5.82
*VPP: Valor Predictivo Positivo				
**Distensión abdominal, intolerancia gástrica, residuo gástrico o sangre en deposiciones				

CULTIVOS

Siendo el aislamiento del microorganismo en sangre el método estándar utilizado, el diagnóstico de la sepsis neonatal no es fácil, dada la poca especificidad de los signos clínicos y la baja sensibilidad del laboratorio. La identificación en el laboratorio del microorganismo causal de un sitio estéril, que es lo óptimo para el diagnóstico definitivo, no siempre es posible (5).

Tradicionalmente, la sepsis neonatal confirmada por laboratorio es diagnosticado aislando el agente causal de un sitio del cuerpo (sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), urinario, pleural, articulación y peritoneal).

Tabla 5. Cultivo de fluidos para el diagnóstico de sepsis (6).

Fluido	Parámetro	Condiciones óptimas para la recolección del fluido	Aplicación para sepsis neonatal
Sangre	Cultivo	0.5-1 mL de sangre entera de 2 sitios al mismo tiempo al inicio de los síntomas	Gold Standard de bacteriemia
LCR	Cultivo	Cuando clínicamente sea factible, >1 mL de LCR	Optimiza terapia antimicrobiana
Urinario	Cultivo	A >72 horas de vida, > 1 mL de orina	No usada en Sepsis Neonatal Temprana, potenciales beneficios en Sepsis Neonatal Tardía
Secreción bronquial	Cultivo	Obtener al sospechar nuevo inicio de infección de vías respiratorias bajas	Usualmente refleja colonización

Para optimizar el diagnóstico, el volumen adecuado de fluido debe ser obtenido de forma aséptica, para sangre un mínimo de 0.5-1 mL debe ser obtenido, preferentemente de 2 diferentes sitios separados; los patógenos verdaderos deben estar presentes en ambos cultivos. En presencia de catéter venoso central, los hemocultivos idealmente deben ser obtenidos simultáneamente, con uno tomado de forma periférica y uno del catéter, de modo que se puede evaluar el tiempo diferencial hasta la positividad. Esto facilita la identificación

de bacteria periférica versus infección sanguínea relacionada al catéter, teniendo implicaciones en el manejo clínico. Debido a que algunos microorganismos podrían ser detectados solo en LCR y no en sangre al mismo tiempo de valoración de sepsis, en recién nacidos asintomáticos, el estudio de sepsis deberá incluir el procedimiento de PL (6).

Hemocultivo

El hemocultivo es el Gold standard en el diagnóstico de sepsis neonatal. Una gran parte de los hemocultivos resultan positivos en menos de 24 horas cuando usan técnicas contemporáneas con 1 mL de sangre, se ha demostrado falsos negativos con 0.5mL de sangre en los neonatos con bajos niveles de bacteriemia. A medida que se incuba el espécimen, patógenos y su sensibilidad son identificados, usándose para guiar el tratamiento antibiótico. A pesar de ser considerado un criterio estándar, los hemocultivos tienen la desventaja de una pobre sensibilidad en neonatos, la recolección inadecuada del volumen nos lleva a un falso negativo, la posibilidad de contaminación durante su recolección, y el retraso al obtener los resultados (2).

Mientras que el hemocultivo es el Gold Standard, se pueden agregar cultivos de otro tipo de fluidos como urinario y de líquido cefalorraquídeo, entre otros (13). La decisión de incluir estos cultivos adicionales es basada en el cuadro clínico y en el tiempo de presentación. Las infecciones de la vía urinaria no se reportan en la sepsis neonatal precoz, pero son comunes en la sepsis neonatal tardía, y por lo tanto los Urocultivos son obtenidos solo como parte del estudio de sepsis neonatal tardía. La sensibilidad de los Urocultivos obtenidos por cateterización es del 95% (2).

Urocultivo

Las infecciones de la vía urinaria no ocurren en las primeras 72 horas de vida, por lo tanto, la punción supra púbica de la vejiga o la cateterización de la vía urinaria no forma parte del protocolo de estudio de la sepsis neonatal temprana (13). Sin embargo, las infecciones de la vía urinaria son comunes en neonatos de término y pretérmino de más días de vida, y la vía urinaria debería ser considerada como el probable foco de la sepsis de inicio tardío (6).

Líquido cefalorraquídeo

De los neonatos con hemocultivos positivos 30% también tienen cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo, siendo importante obtener un cultivo de LCR previo al inicio

de la terapia antibiótica. Del LCR obtenido por punción lumbar (PL) se debe cultivar, analizar y realizar Gram (13). El obtener el LCR es una prioridad, sin embargo, nunca debe retrasar la administración de antibióticos. Un cultivo de LCR positivo es diagnóstico de meningitis, pero otros parámetros atraumáticos de PL, incluidos elevada cuenta de leucocitos, niveles de proteínas aumentadas, y glucosa baja, pueden ayudar al diagnóstico (2).

En sepsis temprana debe incluir hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo (importante en los neonatos que cursan con alteraciones neurológicas). En sepsis tardía se debe incluir además examen general de orina y urocultivo. En casos de infecciones localizadas (p. ej., osteoartritis), se debe cultivar el sitio de infección. Cuando se realiza hemocultivo para el diagnóstico, se considera que el volumen mínimo a cultivar es de 1 mL (11). En muchos textos se considera como aceptable 0.5 mL, sin embargo, con esta cantidad de sangre tal vez no se detecten bacteriemias con bajo conteo de colonias (menos de 4 unidades formadoras de colonias por mL), lo que sucede en hasta un 25% de los casos. Se ha demostrado que el cultivo de dos sitios en la evaluación inicial de sepsis neonatal no aumenta las probabilidades de aislamiento. Por el contrario, puede evitar la toma de una buena muestra igual o mayor a 1 mililitro, que sí mejora las probabilidades de aislamiento (8).

Se define bacteriemia a la identificación en sangre de bacterias, evidenciado mediante un hemocultivo positivo. El término fungemia se refiere a la presencia de hongos reportados en sangre. El diagnóstico de bacteriemia y fungemia se confirma a través del hemocultivo (9).

Al tomar hemocultivos e iniciar terapia antibiótica en neonatos asintomáticos, será indicativo de suspenderla de forma temprana; 48-72 horas, de reportarse hemocultivos negativos y al persistir sin clínica infecciosa el RN (9).

Volumen de cultivos

Los factores conocidos que influyen en el rendimiento de un hemocultivo en neonatos incluyen: volumen inoculante, la proporción de la dilución de la sangre con el medio de cultivo, el número de cultivos tomados, la técnica de análisis del cultivo, preparación de la piel a la toma de la muestra sanguínea, sitio de la toma del cultivo y el tiempo del cultivo (12).

El volumen de sangre tomada por hemocultivo sigue siendo la variable modificable más importante; las posibles razones para obtener un volumen inadecuado de inoculante incluyen dificultad técnica para obtener sangre, preocupaciones con respecto al impacto hemodinámico de la pérdida aguda de volumen, contribución de la pérdida de sangre iatrogénica a la anemia neonatal, y las diferentes recomendaciones para el volumen óptimo de inoculante. (12,18).

Desafortunadamente, obtener un correcto volumen de sangre puede ser un reto técnico (ejemplo venas muy delgadas), casi como potencialmente exanguinante (ejemplo volumen circulante total de un recién nacido pretérmino extremo con peso <1000 g es <100 mL), equilibrar la tensión entre la extracción de sangre iatrogénica y el volumen adecuado de inoculante sigue siendo un reto (12,18).

Volúmenes de sangre más pequeños de pacientes más jóvenes pueden potencialmente aumentar los falsos negativos. (13) Varios estudios han indicado que cuanto mayor sea el volumen de sangre inoculada, mayor es la tasa de detección, lo que implica que un cultivo de sangre puede ser falsamente negativo de un volumen inadecuado (12).

El volumen óptimo de sangre de un neonato para hemocultivos no ha sido definido con absoluta certeza. La Clinical Excellence Commission (CEC) New South Wales recomienda recolectar de 0.5 a 1 mL y apuntando hacia 1 mL, para incrementar la potencial identificación del organismo causal, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda un volumen de inoculante basado en el peso adaptado del trabajo de Kellogg et al.: 2 mL de sangre para bebés con peso ≤ 1.000 gramos, 4 mL para bebés de 1.100 a 2.000 gramos y 6 mL para bebés de >2.000 gramos, todos inoculados en 1 o 2 frascos aeróbicos pediátricos (13,18).

Las manufactureras de medios de cultivo (Dickinson and Company (BD BACTEC Peds Plus/F culture vials) recomiendan de 1-3 mL de sangre por vial de cultivo. Para muestras más bajas que 0.5 mL, la sensibilidad no es conocida, y además la veracidad del hemocultivo es cuestionable (12). Tabla 6.

Sin embargo, no se sabe a ciencia cierta si la colección de volumen es realmente realizable en neonatos muy delgados. Diversos factores pueden ser responsables de esto, incluidos

los problemas técnicos para obtener muestras de volumen de sangre mayores en prematuros extremos y neonatos enfermos; la experiencia del personal que tome la muestra, lo ocupado que este el servicio donde se encuentre el neonato y que tan enfermo este el neonato. Desafortunadamente hay pocos estudios que investiguen el papel de diversas circunstancias alteran el volumen del hemocultivo (12). En estudio realizado en una UCIN de tercer nivel en Nepal, reporta una disminución del 10-40% de la sensibilidad cuando se inocula 0.5 mL de sangre, comparado a cuando se cultiva 1 mL de sangre (11). Un estudio prospectivo realizado por Neal et al. de 298 hemocultivos obtenidos de neonatos críticamente enfermos, mostró que el 55% de cultivo aeróbicos contenían menos que 0.5 mL de sangre (12).

Tabla 6. Proporción de la sensibilidad con optimo y subóptimo volumen de sangre (12).

Naturaleza del organismo	Volumen optimo (n=385)	Volumen subóptimo (n=252)	Valor P
Patógeno	21/385= 5.5%	11/255=4.4%	0.54
Contaminación	2/385=0.5%	8/252=3.2%	0.008
Número total de cultivos: 637			

El volumen de sangre tomado para los hemocultivos sigue siendo uno de los factores con mayor importancia en el aislamiento de microorganismos (10).

Técnica de cultivos

El hemocultivo se mantiene como el estándar diagnóstico de la sepsis neonatal, lo que permite la identificación de los agentes causales y la selección de antibióticos dirigidos, antes, para identificar al patógeno mediante el hemocultivo, se optaba por técnicas manuales y observación, presentando tiempos de crecimiento bacteriano (TCB) mas cortos de 36-72 h (14,19). A partir de los años 90 se desarrollaron diversos sistemas de cultivo de sangre, los cuales se pueden monitorizar de forma continua (11), permitiendo monitorizar de forma electrónica las botellas de hemocultivos las 24 horas del día, generalmente cada botella se revisa cada 8-10 minutos. Estudios actuales reportan que las bacterias que intervienen en la sepsis neonatal pueden identificarse rápidamente mediante estas técnicas de laboratorio, se requiere la disponibilidad de antibiogramas a nivel hospitalario, regional y nacional para dirigir adecuadamente el tratamiento (3,19).

Tiempo de Crecimiento Bacteriano (TCB)

El TCB en hemocultivos generalmente de los microorganismos patógenos en pediatría es < 24 h y < 36 h de incubación (14). En un estudio descriptivo realizado en Chile de 2010-2014 donde se evaluaron 114 hemocultivos con aislamiento de 1 932 hemocultivos tomados, se encontró que los bacilos gramnegativos el TCB fue significativamente más corto que para bacterias grampositivas ($p = 0.0050$), y para *Staphylococcus coagulasa* Negativo (SCoN) fue significativamente más prolongado ($p < 0.001$) (3).

Demostrando que los grampositivos reportaron TCB a las 36 h y los gramnegativos a las 48 h de incubación. Por otro lado, los SCoN, el 46.2, 89.8 y 100% presentaron un TCB a las 36 h, 48 h y 62 h, respectivamente. Con bastante similitud sus TCB a lo reportado por otros autores (15). Con TCB significativamente reducido para bacilos gramnegativos que para bacterias grampositivas ($p = 0.001$), mientras bacterias grampositivas no SCoN tienen TCB significativamente más cortos que SCoN ($p = 0.001$). Los TCB de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. agalactiae* fueron de 11-12 h de incubación de los hemocultivos, con datos semejantes a los descritos por otros autores (5), MacBrayne et al. demostraron que el 87% de todos los resultados positivos de hemocultivo fueron positivos a las 36 hora, y como máximo a las 48 horas (20).

Cuando se compararon los TCB para sepsis neonatal precoz y tardía, se identificaron TCB semejantes, significativamente más aumentados en la sepsis temprana. Resultados opuestos a lo descrito por Jardine et al., quienes informan que en la sepsis precoz el TCB fue menor (mediana 13,7 h; RI: 11-16,7 h) respecto a lo presentado en la sepsis tardía (mediana 17.2 h; RI: 12.2-23.4 h) (5).

III. JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal de suma importancia por ser una importante causa de mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en países en desarrollo como México (16), por lo cual es imprescindible conocer los agentes bacteriológicos y la susceptibilidad antibiótica (5).

El determinar los aislamientos bacteriológicos y el patrón de susceptibilidad de los cultivos positivos del área de neonatología permitirá conocer el microbiota más común de nuestra área de trabajo, orientando a la toma efectiva, temprana y correcta de decisiones sobre el esquema antibiótico a usar. Disminuyendo la morbilidad de los pacientes con sepsis neonatal, implementando una terapia antibiótica empírica más temprana y dirigida (5).

En sepsis temprana y en sepsis tardía en prematuros o recién nacidos a término; con factores de riesgo como peso bajo, patología materna previa, sin control prenatal, o incluso en aquellos pacientes multi invadidos (8).

IV. HIPÓTESIS

Los aislamientos microbiológicos de cultivos en pacientes con sepsis neonatal del área de Neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana de marzo 2020 a agosto 2022 en la sepsis neonatal temprana son semejantes a los descritos en la literatura.

V. OBJETIVOS

Objetivo general: Describir los aislamientos microbiológicos y susceptibilidad antibiótica de cultivos en pacientes con sepsis neonatal del área de Neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana de marzo 2020 a agosto 2022.

Objetivos específicos:

1. Enumerar los agentes microbiológicos más comunes de la neonatal temprana y tardía en los pacientes del área neonatal
2. Reconocer la susceptibilidad antibiótica que presentan los pacientes con sepsis neonatal del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana.
3. Identificar la edad gestacional que presenta mayor prevalencia de sepsis neonatal en el área de neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana.
4. Describir los datos demográficos como sexo y peso al nacimiento de los pacientes con cultivo positivo.
5. Identificar el tipo de fluido del que se reportaron cultivos positivos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de investigación: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Se eligió este diseño con base a que se busca describir los aislamientos microbiológicos y susceptibilidad antibiótica de cultivos en pacientes con sepsis neonatal del área de Neonatología del Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana de marzo 2020 a agosto 2022, sin realizar intervención alguna a la evolución de los pacientes analizados. Descripción operacional de variables, Tabla 7.

Población y muestra: Pacientes neonatos de 0 a 31 días diagnosticados con Sepsis neonatal temprana o tardía con cultivo positivo, atendidos en el Hospital ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana durante el período de enero 2020 a agosto 2022.

Recopilación de datos: La recolección de datos del expediente clínico físico, permitió definir el perfil demográfico de la población (edad, sexo, diagnóstico de base, cuadro clínico) así como el reporte de antibiograma emitido por el laboratorio central, de igual forma se revisaron las libretas del área de cultivos del laboratorio central del ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana, utilizando en todo momento, un número de expediente e iniciales de los apellidos maternos; para evitar la utilización de datos catalogados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Una vez realizada la recolección de datos, se registraron en un documento Excel, se analizaron por medio del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24 y obtener los resultados que respondan los objetivos planteados con anterioridad.

Se revisaron y analizaron los resultados obtenidos con el resto de los investigadores, se redactaron los resultados, con sus respectivas tablas y gráficas conforme a los objetivos del proyecto, y se realizó búsqueda bibliográfica de artículos de investigación para poder elaborar el apartado de discusión, lo cual permitió mostrar el contraste del presente estudio con lo establecido en la literatura disponible, y finalmente con ello poder emitir conclusiones.

Tabla 7. Descripción operacional de las variables.

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Características biológicas masculinas y femeninas	Cualitativa, independiente, nominal, dicotómica.	Hombre y Mujer
Edad gestacional	Semanas de gestación al nacimiento determinadas por Capurro o Ballard.	Cuantitativa, independiente, discreta	Semanas
Neonato	Humano de 0 a 31 días de vida.	Cualitativa, independiente	Si/No
Peso al nacimiento	Primer peso registrado al nacer.	Cuantitativa, independiente	Gramos
Motivo de ingreso	Comorbilidad con la que cuenta el paciente al momento de su ingreso hospitalario	Cualitativa, independiente, nominal, politómica	Enfermedad de base
Aislamiento microbiológico	Crecimiento en medio de cultivo de solo un microorganismo patógeno como bacteria u hongo.	Cualitativa	1: Bacteria 2: Hongo
Fluido de aislamiento	Fluido corporal del cual fue obtenida la muestra a cultivar, el cual puede ser sangre, orina, LCR, secreción bronquial o secreción de herida.	Cualitativa	1: Sangre 2: Orina 3: LCR 4: Secreción bronquial 5: Secreción de herida
Hemocultivo positivo	Crecimiento de solo un microorganismo ya sea hongo o bacteria en 72 h a 7 días, en un medio de cultivo obtenido de forma estéril de una muestra sanguínea.	Cualitativa, dicotómica, independiente.	1: Bacteria 2: Hongo

Urocultivo positivo	Crecimiento de solo un microorganismo ya sea hongo o bacteria en 72 h a 7 días, en un medio de cultivo obtenido forma estéril de una muestra de orina.	Cualitativa, dicotómica, independiente.	1: Bacteria 2: Hongo
Cultivo de LCR positivo	Crecimiento de solo un microorganismo ya sea hongo o bacteria en 72 h a 7 días, en un medio de cultivo obtenido de forma estéril de una muestra de LCR.	Cualitativa, dicotómica, independiente.	1: Bacteria 2: Hongo
Cultivo de secreción bronquial positivo	Crecimiento de solo un microorganismo ya sea hongo o bacteria en 72 h a 7 días, en un medio de cultivo obtenido de forma estéril de una muestra de secreción bronquial.	Cualitativa, dicotómica, independiente.	1: Bacteria 2: Hongo
Cultivo de secreción de herida positivo	Crecimiento de solo un microorganismo ya sea hongo o bacteria en 72 h a 7 días, en un medio de cultivo obtenido de forma estéril de una muestra de herida.	Cualitativa, dicotómica, independiente.	1: Bacteria 2: Hongo
Sepsis neonatal temprana	Afección médica neonatal con datos clínicos de infección; fiebre, cambios de coloración, alteración hemodinámica y compromiso respiratorio, acompañados de elevación de reactantes de fase aguda, que se presentan en las primeras 72 horas de vida.	Cualitativa, dicotómica	Si / No

Sepsis Neonatal tardía	Afección médica neonatal con datos clínicos de infección; fiebre, cambios de coloración, alteración hemodinámica y compromiso respiratorio, acompañados de elevación de reactantes de fase aguda, que se presentan en después de las 72 horas de vida y hasta los 32 días de vida.	Cualitativa, dicotómica	Si / No
Susceptibilidad antimicrobiana	Medicamento que es capaz de detener el crecimiento de la bacteria u hongo en un medio de cultivo.	Cuantitativa	Si/No

Consideraciones éticas: El presente estudio está apegado a la declaración de Helsinki. La Ley General de Salud norma el utilizarse los datos de confidencialidad y con fines no lucrativos.

Con base a los Artículos 16,17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Los investigadores participantes en este proyecto, confirmamos que con base a la revisión de los antecedentes científicos del presente estudio, se justifica su realización, así mismo afirmamos contar con capacidad resolutive para llevar a cabo este protocolo, nos comprometemos a manejarnos con un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a proteger la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, poniendo siempre el bienestar y la seguridad de los pacientes incluidos en la investigación por encima de cualquier otro objetivo, manteniéndonos apegados a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente, Según lo establecido por la Ley General de Salud, las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la declaración de Helsinki y las recomendaciones vigentes de la Comisión Nacional de Bioética.

A fin de conservar resguardar la identidad del paciente, se utilizará en todo momento, un número de expediente e iniciales de los apellidos maternos; para evitar la utilización de datos catalogados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Este protocolo de estudio es prospectivo, transversal, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado por escrito.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, sin realizar alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el proyecto, incluyendo cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En este estudio no se presentaron situaciones con conflicto de interés.

Debido a que no se manipularon biológicos, no existe riesgo a los investigadores participantes en el proyecto.

VII. RESULTADOS

Se analizaron 160 pacientes neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal y cultivo procesado, de los cuales 35 pacientes se reportaron con cultivo positivo, y de estos 11 pacientes se obtuvieron datos completos en el expediente físico.

Teniendo una muestra total de 11 pacientes neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal, cultivo positivo y datos completos en expediente físico, se muestra la siguiente distribución demográfica; sexo femenino 55% (6 pacientes), sexo masculino 45% (5 pacientes), con un rango de edad gestacional de 27 a 40 semanas de gestación, considerándose pretérmino extremo 27% (3 pacientes), pretérmino 64% (7 pacientes) y de término 9% (1 paciente); Figura 1.

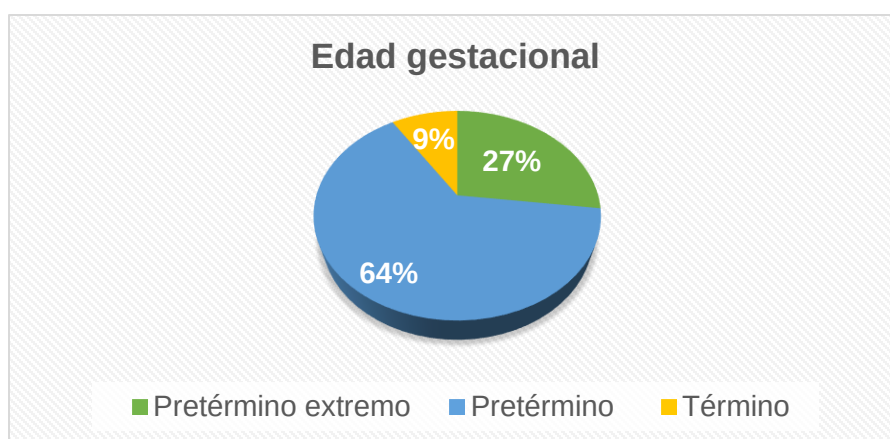


Figura 1. Rango de edad gestacional. Los RN prematuros mostraron mayor frecuencia; Pretérmino 64%, pretérmino extremo 27% y de término 9%.

Registrándose peso al nacimiento con un rango de 885 gramos a 3495 gramos, con una distribución de peso bajo para edad gestacional 27% (PBEG) del (3 pacientes), peso adecuado para edad gestacional 73% (8 pacientes) y 0% de peso elevado para edad gestacional; Figura 2.

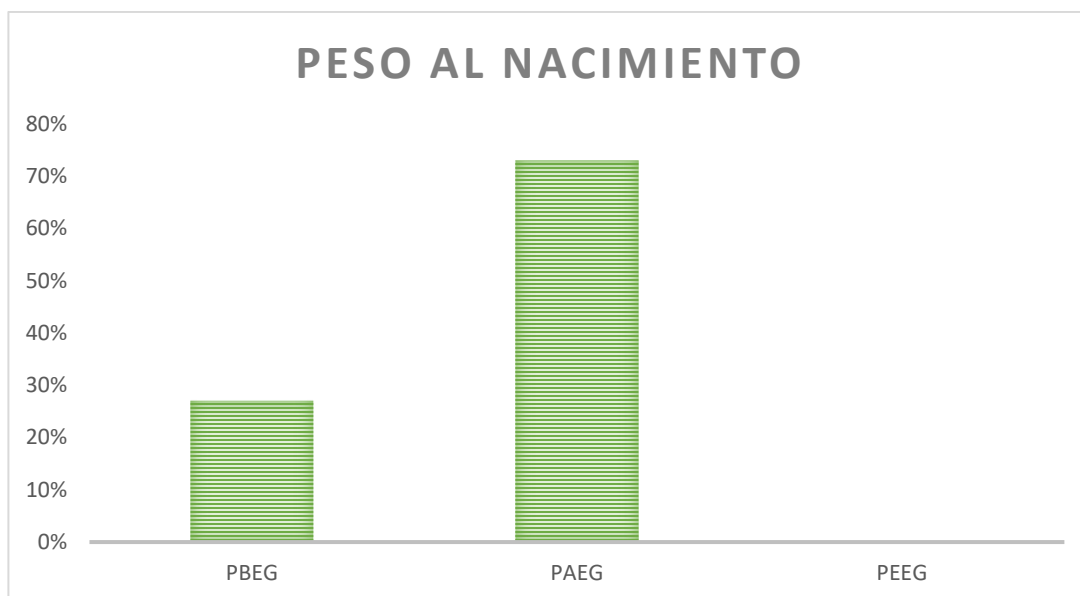


Figura 2. Distribución del peso al nacimiento; siendo el PAEG el más frecuente con un 73%, seguido del PBEG con un 27% y sin ningún paciente para PEEG con 0%.

Nota: PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional, PBEG: Peso bajo para edad gestacional, PEEG: Peso elevado para edad gestacional.

El diagnóstico al ingreso más prevalente fue síndrome de dificultad respiratoria secundaria a déficit de surfactante, presentándolo el 46% (5 pacientes). Respecto al diagnóstico de sepsis neonatal se presentó un total de 13 ocasiones, con 46% (6 ocasiones) de sepsis neonatal temprana mientras que la sepsis neonatal tardía se registró un 54% (7 ocasiones). Se registraron 15 cultivos positivos, de los cuales la distribución de los fluidos fue la siguiente: hemocultivo 40% (6 positivos), urocultivo 26% (4 positivos), secreción bronquial 7% (1 positivo), punta de catéter 20% (3 positivos) y secreción ocular 7% (1 positivo), Figura 3.

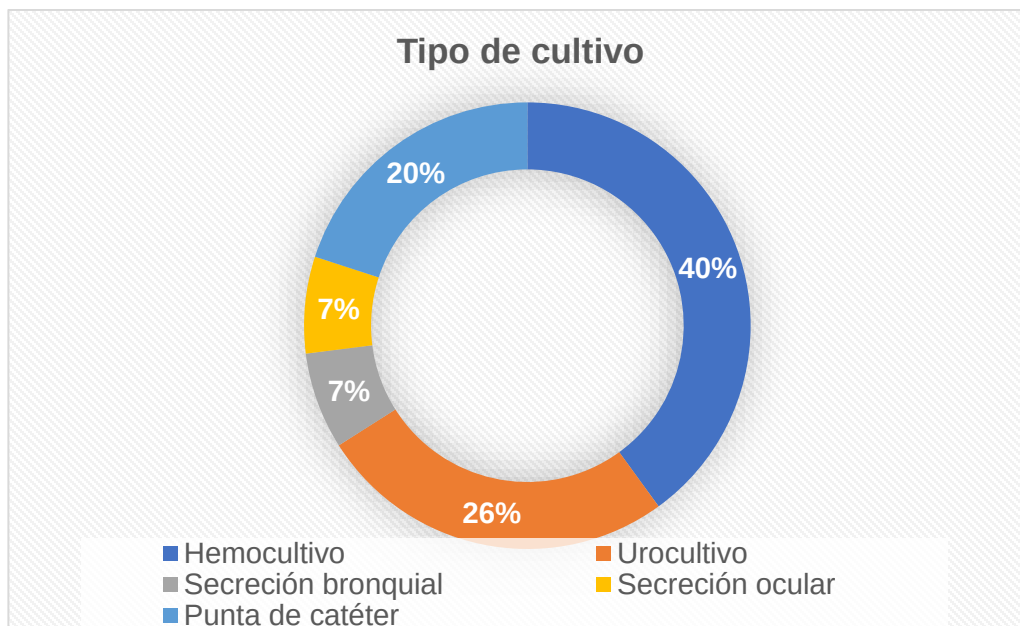


Figura 3. Distribución de fluidos de cultivos con aislamiento. El hemocultivo con mayor frecuencia con un 40%, seguido de la punta de catéter con un 26%, el urocultivo con un 20% y finalmente con la misma frecuencia el 7% con secreción bronquial y ocular.

Las bacterias aisladas presentaron la siguiente distribución en general: 80% (12) Gram negativos y 20% (3) Gram positivos. Con base al diagnóstico de sepsis neonatal temprana, la enterobacteria *E. coli* fue la mayormente aislada con un 33%, también se aisló *Staphylococcus aureus*; coco coagulasa positivo Gram positivo en un 7%, mientras que en la sepsis neonatal tardía se aislaron *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en un 47%, así como cocos coagulasa negativo Gram positivo en un 13% (2 positivo). De los bacilos Gram negativos se reportó un 20% (2 positivos) de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE), siendo la *E. Coli* BLEE el microorganismo aislado.

Respecto al antibiograma, los cocos Gram positivo se analizó la sensibilidad a los antibióticos siguientes: amoxicilina-clavulánico 0% (0 sensibles), oxacilina 0% (0 sensibles), penicilina 3% (0 sensibles), rifampicina 100% (3 sensibles), tetracinas 100% (3 sensibles), trimetoprima-sulfametoxazol 0% (0 sensibles), vancomicina 100% (3 sensibles); mientras que para las bacterias bacilos Gram negativos, se analizaron los antibióticos siguientes: amoxicilina-clavulánico 50% (6 sensibles), cefalosporinas de 1ra generación 0% (0 sensibles), 2da generación 0% (0 sensibles), 3ra generación 17% (2

sensibles) y 4ta generación 17% (2 sensibles), carbapenémicos 92% (11 sensibles), aminoglucósidos 100% (12 sensibles), trimetoprima-sulfametoxazol 17% (2 sensibles),
 Tabla 8.

Tabla 8. Descripción de antibiogramas reportados en cultivos procesados.					
Cocos Gram positivos			Bacilos Gram negativos		
Antibiótico	Sensible	Resistente	Antibiótico	Sensible	Resistente
Amoxicilina –		3	Amoxicilina –	6	6
Clavulánico			Clavulánico		
Clindamicina		3	Cefalosporinas		12
			1ra generación		
Oxacilina		3	Cefalosporina		12
			2da generación		
Penicilina		3	Cefalosporinas	2	10
			3ra generación		
Rifampicina	3		Cefalosporinas	2	10
			4ta generación		
Tetraciclina	3		Carbapenémicos	11	1
TMP-SMX		3	Aminoglucósidos	12	
Vancomicina	3		TMP-SMX	2	10

VIII. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es causa importante de morbimortalidad en el primer mes de vida, siendo los prematuros los de mayor riesgo por las características propias de la inmadurez.

Los pacientes analizados en nuestro hospital fueron predominantemente prematuros, con peso adecuado a la edad gestacional, el diagnóstico de ingreso de mayor frecuencia fue el SDR por déficit de surfactante, asociado a la propia prematurez.

Respecto a la sepsis neonatal, la tardía fue levemente más frecuente con un 54%.

El fluido con aislamiento mayormente reportado fue el hemocultivo con un 40%. Con base a la sepsis neonatal temprana, los bacilos Gram negativos fueron los de mayor prevalencia de aislamiento, y de estos la *E. coli* la que más se aisló.

Respecto a la sepsis neonatal tardía igualmente los bacilos Gram negativos fueron los más aislados, teniendo una similitud en aislamiento para la *E. coli* y la *K. pneumoniae*. Lo cual coincide parcialmente con lo descrito en la literatura, sin embargo, llama la atención la falta de reporte en cuanto al *Streptococcus b hemolítico del grupo B*, ya que este es uno de los gérmenes más comunes en la sepsis neonatal temprana, siendo necesario investigar más a fondo la razón de esta situación.

En cuanto a la sensibilidad reportada en los antibiogramas correspondientes a la sepsis neonatal temprana, contamos con una buena proporción de sensibilidad a antibióticos de medio y amplio espectro, sin embargo para los antibióticos correspondientes a la sepsis neonatal tardía, presenta una sensibilidad nula a las cefalosporinas de 1ra y 2da generación, y baja sensibilidad a las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, siendo los carbapenémicos y aminoglucósidos los que confieren mayor sensibilidad.

IX. CONCLUSIONES

Los agentes microbiológicos aislados y la susceptibilidad antibiótica corresponden a lo descrito a la literatura, siendo la *E. coli* y la *K. pneumoniae* las bacterias identificadas más frecuentes. Los recién nacidos prematuros son los pacientes más afectados por la sepsis neonatal temprana y tardía.

Los resultados resaltan diversas preocupaciones respecto a la pobre identificación de aislamientos de cultivos y la falta de reporte del antibiograma, por otro lado, es un punto a favor la buena elección terapéutica antimicrobiana en nuestro centro la cual es elegida de forma dirigida, lo que confiere la presencia baja de gérmenes BLEE, así como buena sensibilidad a antibióticos de amplio espectro.

Será indispensable investigar la razón de la falta de aislamientos del EGB, saber si es por una cuestión de prevención ante parto o falta de identificación propiamente dicha.

X. REFERENCIAS

1. Shrestha S, Shrestha N, Dongol Singh S, Shrestha R, Kayestha S, Shrestha M, et al. Bacterial Isolates and its Antibiotic Susceptibility Pattern in NICU. Kathmandu University Medical Journal. 2014 Sep 9;11(1):66–70.
2. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis. Advances in Neonatal Care. 2020 Sep 12;21(1):49–60.
3. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. BMJ [Internet]. 2020 Oct 1;371(371). Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3672>
4. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier JC. Neonatal sepsis: within and beyond China. Chinese Medical Journal. 2020 Aug 20;133(18):2219–28.
5. Mendoza L, Osorio M, Fernández M, Henao C, Arias M, Mendoza L, et al. Tiempo de crecimiento bacteriano en hemocultivos en neonatos. Revista Chilena de Pediatría. 2015 Sep;86(5):337–44.
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The Lancet [Internet]. 2017 Oct;390(10104):1770–80. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31002-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31002-4/fulltext)
7. García-Gudiño I, Eucario Yllescas-Medrano, Maida-Claros R, Soriano-Becerril D, Díaz NF, García-López G, et al. Microbiological comparison of blood culture and amplification of 16S rDNA methods in combination with DGGE for detection of neonatal sepsis in blood samples. European journal of pediatrics. 2017 Oct 31;177(1):85–93
8. Aranda, J. A. G. Manual de pediatría (1.a ed.). México. Editorial McGraw-Hill. 2015.
9. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). NeoReviews. 2020 Aug 1;21(8):e505–34.
10. Boardman, J., Groves, A., & Ramasethu, J. Avery Y Macdonald. *Neonatologia* (8a ed.). Wolters Kluwer Health.USA. 2022.
11. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. BMC Pediatrics. 2018 Jun 27;18(1)

12. NEONATAL BLOOD CULTURE GUIDELINE. [cited 2022 Mar 27]; Available from:
<https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/early/2020/03/19/archdischild-2019-318080/DC3/embed/inline-supplementary-material-3.pdf?download=true>
13. Kuzniewicz MW, Mukhopadhyay S, Li S, Walsh EM, Puopolo KM. Time to Positivity of Neonatal Blood Cultures for Early-onset Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jun 5;39(7):634–40.
14. Stephania Vázquez Rodríguez, Arriaga LA, Estibalitz Laresgoiti Servitje, Javier Mancilla Ramirez, Peralta OL, Gisela Villalobos Alcazar, et al. Multiparameter flow cytometry analysis of leukocyte markers for diagnosis in preterm neonatal sepsis. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine/Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2019 Sep 19;34(14):2323–33.
15. Helguera-Repetto AC, Soto-Ramírez MD, Villavicencio-Carrisoza O, Yong-Mendoza S, Yong-Mendoza A, León-Juárez M, et al. Neonatal Sepsis Diagnosis Decision-Making Based on Artificial Neural Networks. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Sep 11;8.
16. Ulloa-Ricárdez, A., & Salazar-Espino, B. (s/f). Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Hosp Jua Mex* 2019; 86(3): 110-115
17. Polcz VE, Rincon JC, Hawkins RB, Barrios EL, Efron PA, Moldawer LL, et al. Trained Immunity: A Potential Approach for Improving Host Immunity in Neonatal Sepsis. *Shock*. 2022 Nov 17; Publish Ahead of Print.
18. Woodford EC, Dhudasia MB, Puopolo KM, Skerritt LA, Bhavsar M, DeLuca J, et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges. *Pediatric Research*. 2021 Apr 6;90(5):1086–92.
19. Murless-Collins S, Kondwani Kawaza, Salim N, Molyneux EM, Msandeni Chiume, Jalemba Aluvaala, et al. Blood culture versus antibiotic use for neonatal inpatients in 61 hospitals implementing with the NEST360 Alliance in Kenya, Malawi, Nigeria, and Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2023 Nov 15;23(S2)
20. MacBrayne CE, Williams MC, Prinzi A, Pearce K, Lamb D, Parker SK. Time to Blood Culture Positivity by Pathogen and Primary Service. *Hospital Pediatrics*. 2021 Sep 1;11(9):953–61.



Cuernavaca, Morelos a 20 de Junio del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO 2020 A AGOSTO 2022.”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Itzel Gabriela Lozano Vázquez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Celeste Trejo Moreno





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

CELESTE TREJO MORENO | Fecha:2024-06-20 12:43:32 | FIRMANTE

iNDhrsuvi64BPcJ0+U7FZ4Mx6YZ7kKcYY6yVro88+PuQkxcWDDZtDigOMHYbithE90tK8hrWphEnvly4DTXjvljllEaNg6VnWERwAwBchUnRmMaQBgTlwXRCeUMPk9WmkAgkxz
TxbrtT1ihE39hqWjM1tAss50LmRB5vqwlMvmVkdXU11eURx9tCzbrL0W1eZxtWFla/+aQRuP2KVWijtkG9D9vzg7zjeqODcciDJsVjsCGK0YITWhdieyGNMOn/tPzvF7vRgsblzfuA9
dMpWBEu+STXH+AfPg+NylEkS15vrsWmhgoVBdV+xfklkbCITGcH9d/zXEK+NBjMLF9wEg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ZjcVw3TGQ

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/hDDZeUOXFn5pxIKgfiHrEJL2BAuvG4hh>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 02 de Julio del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO 2020 A AGOSTO 2022.”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Itzel Gabriela Lozano Vázquez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Gabriela Rosas Salgado





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha:2024-07-10 09:40:50 | FIRMANTE

kldOOL+5BWvUgzfVdX7HFQ5jpimmW/MLCFFTpRAiEkxS4jZT+v82+fDpiHtCGbpxegOxuNxAY36ERSQOQV4b0+PUIYzANK6xROQgzg/ov2xEMLsTVgr4QP8gT6bexvABPX4M
s0Fso7k9QDVz5Bj9va51Hh6gHMEACUXfPxcnaZssnsFGbmtqOOPzJ4odDlsQJjk0vCBLC0nveyIWhxGADJ5ksfwTpMQodKgZLYIduTVYj5gAcN5VjPJF2WP70EFUKZiL3iiQUqQ
ayF4i4XblalXJb24mNpgVMXKtR5vaL4tFXHL7JJluRAeR7dWjoGsSxJLusBk75VA5y5AwR5zw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



26lwZ5FiC

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/bRrBp1T3TOusWo1MYrdUrvMrAIEQLz4>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 02 de Julio del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO 2020 A AGOSTO 2022.”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Itzel Gabriela Lozano Vázquez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Ariadna Pérez Villagómez





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ARIADNA PEREZ VILLAGOMEZ | Fecha:2024-10-14 09:19:31 | FIRMANTE

rWvWdlK+2vTvXplMwDfQLhiverh0VLTg2B/PFa3IX+BZTITIHKVwPT8tRCjdwH/Vc9CVqY7iXwwfQAKvX9ulXiVI3uWFJdoWG2kzW8CPcwLOW9pv+u0cgQZEZjOLJ2rkh7het1Yk
gAg0FXWm+5qHmnQFyskvohzBQiXQTp0XdPDfj7wiOz5wR+zMC9cnnV97qQ7tnMh6xK7mIPK9FvAB92HbzU+TDB97SAPYpjZjQ9CWm0r2cuyh9s1nY30MaTDeRDkMKi/k9m+i
SV0sxTIP48+gp3SoFmAlQ0R9jXkamnP8e3jwb0uilnzS8vZQ6ioJAPiPzNjOdzVMrwJQbppsA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ukbJFM811

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/QzzBU9JuyFbus8T1zlgFflzFCHv9TnMC>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 02 de Julio del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO 2020 A AGOSTO 2022.”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Itzel Gabriela Lozano Vázquez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. María José Ortiz Mora





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIA JOSE ORTIZ MORA | Fecha:2024-07-11 13:13:31 | FIRMANTE

kiq7rQO890RoEOiZDqKAHDAP9phB+EV0FsK2XYj8QTvtYRHQZXLpXtkPuHEiofkY3/jBZKZHRFvKYTCtrlY8WfO8kxdej6fbgARw01zlnKQnKTylQRoKzUOKs+z6+udnxrm4CaZxGMwJRnqil63IFi9F3PW3YeFbmcNuqISXOD+I2fGPJFxxZTQlqn9gGPqkxbx9JDcNx8W8Egqqq/OltG7UbgI3y40nR5QzVXMAI0vXoBIX6RclBMQ2wpyMjgrtWrkAa9HQthqu28VRyDqxpCtbtwY+2klsXpPikD8l9VDglUIJpIdlyx5AFes08aneuLBC6PU0AQltuVuuY603HA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



yX4tfWQKS

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/vJuGrmnyRPZAuCy1cypA1BIZXHUTCq8N>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 21 de Junio del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE CULTIVOS EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL DEL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA DE MARZO 2020 A AGOSTO 2022.”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Médica me proporciono la alumna Itzel Gabriela Lozano Vázquez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Rodolfo Abarca Vargas





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

RODOLFO ABARCA VARGAS | Fecha:2024-06-26 08:55:42 | FIRMANTE

po9JSOEoPXWDheHwCdyH6o7ThTK2dDuRTCfSReOmc65rbgd2rBpfYEDaJgiJWg9o7a6Jl2BZ6q/kbExG4L46U1L2/UJHmRYNRYCgpdZs9DFwmcSEaYcgZWnv8FThqC636PZ
LYjccHxu5zEl2pl4fvtNvnl+D+tdr8OW6eVw0FRl75dKN0/qwnqhclazTtexq7jxjQ9ja9l0Xze+0prHhKJah6MEWia97D3pvYhFgW5S2MPhN7AcVgASs9kRQx24M9eYdOUPNIT6ivl
DRywssV4qHfzrqOMSh09njKxXkWGdVnujBDv20btwm3EY35JxBb9T8gV0eHqPw42AE/89Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[X7Liw23j4](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gG8aBYAFTOqh7iO80gnbltZZf9ZdMAIP>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029