

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE
CHIHUAHUA**



NOMBRE DE LA TESIS

Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal por *Klebsiella spp.* vs. Grampositivos

**POR
FERNANDA GUEVARA ZABRE**

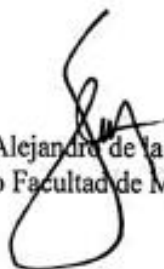
**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

Chihuahua, Chih., Febrero 2024

Los que suscriben, certifican la **Tesis de Posgrado** titulada:

Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal por *Klebsiella spp.* vs. Grampositivos

Realizada por: **Dra. Fernanda Guevara Zabre**



Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
Secretario de Investigación y Postgrado Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas UACH



Dra. Mónica Hidalgo Vázquez
Directora de Tesis
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua



Dr. Rubén Alejandro Sáenz Villalobos
Asesor de Tesis
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua



Dra. Asia Castro Pérez
Asesor de Tesis
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua



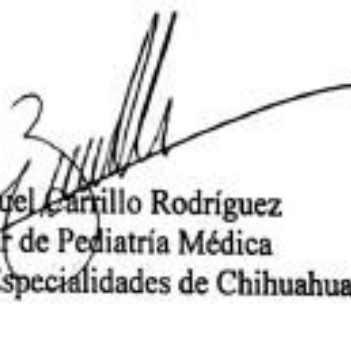
Dr. Martín Cisneros Castolo
Profesor académico asociado
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua



Dra. Sandra Ivette Caraveo Olivos
Directora del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua



Dr. Héctor José Villanueva Clift
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua



Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Profesor Titular de Pediatría Médica
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Agradezco primero que nada a Dios, quien me dio la vida y quien ha sido la razón y la motivación diaria, agradezco el que estuviera presente en cada una de mis guardias, desvelos, lágrimas, risas y en la cara de cada uno de mis pacientes.

Agradezco a mis padres cuyo apoyo incondicional ha sido de suma importancia en mi formación, como persona y como médico. Gracias por acompañarme, consolarme y ser mis porristas número uno en todo este proceso.

Gracias a mis hermanos quienes me levantaron tantas veces del suelo, gracias por creer en mi de la forma en la que lo hacen, por abrazarme y aliviarme la vida con un elote.

Agradezco a mi esposo, quien me ha apoyado de una forma incondicional durante todo mi proceso, gracias por estar ahí en mis días buenos y en los malos, por escuchar con paciencia mis historias, por secar mis lágrimas y siempre recordarme que se puede.

Gracias a mis maestros, quienes nos tuvieron la paciencia del mundo para que llegáramos a este momento, por enseñarnos no solo la parte clínica, si no la parte humana la pediatría, gracias por ser un gran ejemplo a seguir.

Y por último, agradezco a mis compañeros, definitivamente todo hubiera sido muy diferente sin ellos, fueron mi apoyo, mi sostén y quienes hicieron de estos tres años más ligeros, gracias por tantas risas, por empujarme, por levantarme tantas veces, gracias por abrir sus corazones y permitir que más que compañeros se creara una amistad.

La pediatría es y siempre será lo más bonito, lo más difícil y la decisión más acertada que he hecho en mi vida.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Comité de Investigación
Oficio: 003-2024
Chihuahua, Chih., a 07 de Febrero del 2024

Asunto: Registro y aprobación de Tesis

Dra. Fernanda Guevara Zabre

Por medio de la presente le informamos que se ha evaluado y revisado por el Comité local de Investigación del Hospital Infantil Especialidades, el protocolo denominado:

Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal por Klebsiella spp. Vs. Grampositivos.

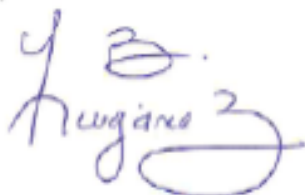
Este cumple con los requerimientos necesarios establecidos por nuestro Comité y ha sido ACEPTADO y registrado con el número CIRP035.

Por lo que le invitamos llevarlo a cabo y le solicitamos que una vez concluido nos haga llegar el informe final con Resultados, Discusión y Recomendaciones a este Comité.

Aprovechamos la ocasión para extender una felicitación a usted y su grupo de Investigación.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

Atentamente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'L. Berenise Gamez González' with a stylized flourish at the end.

Dra. Luisa Berenise Gamez González
Coordinadora del Comité de Investigación

C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH

INDICE

| | | |
|------------|--|-----------|
| I | MARCO TEÓRICO | 3 |
| I.I | BIOMARCADORES | 6 |
| I.I.I | <i>Hemograma Completo</i> | 6 |
| I.I.II | <i>Proteína C- Reactiva</i> | 7 |
| I.I.III | <i>Procalcitonina</i> | 8 |
| I.I.IV | <i>Trombocitopenia</i> | 8 |
| I.II | HACIA DONDE VAMOS? | 8 |
| I.III | KLEBSIELLA SPP. | 10 |
| II | MARCO CONCEPTUAL | 13 |
| II.I | ANTECEDENTES | 13 |
| II.II | PROCALCITONINA: | 15 |
| II.III | HEMOGRAMA..... | 15 |
| II.IV | PROTEÍNA C REACTIVA..... | 16 |
| II.V | PLAQUETAS..... | 16 |
| II.VI | GRAMNEGATIVOS..... | 17 |
| II.VII | ETIOLOGIA | 17 |
| II.VIII | <i>KLEBSIELLA SPP.</i> | 18 |
| III | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| IV | JUSTIFICACIÓN..... | 21 |
| IV.I | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 21 |
| V | HIPÓTESIS: | 22 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| VI | OBJETIVOS..... | 22 |
| VI.I | OBJETIVOS PRINCIPAL | 22 |
| VI.II | OBJETIVOS SECUNDARIOS..... | 22 |
| VII | MATERIAL Y MÉTODOS | 23 |
| VII.I | TIPO DE ESTUDIO | 23 |
| VII.II | DISEÑO DE ESTUDIO..... | 23 |
| VII.I | POBLACIÓN DE ESTUDIO: | 23 |
| | <i>VII.I.I Periodo del estudio:.....</i> | <i>24</i> |
| | <i>VII.I.II Lugar:</i> | <i>24</i> |
| VII.II | GRUPO DE ESTUDIO | 24 |
| | <i>VII.II.I Criterios de inclusión</i> | <i>24</i> |
| | <i>VII.II.II Criterios de exclusión:</i> | <i>24</i> |
| | <i>VII.II.III Criterios de eliminación</i> | <i>24</i> |
| VII.III | TAMAÑO DE MUESTRA | 25 |
| VII.IV | CALCULO DE TAMAÑO MINIMO DE MUESTRA | 25 |
| VII.V | OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO | 25 |
| | <i>VII.V.I Variable Independiente.....</i> | <i>25</i> |
| | <i>VII.V.II Variable Dependiente.....</i> | <i>26</i> |
| | <i>VII.V.III Terceras Variables</i> | <i>27</i> |
| | <i>VII.V. Instrumento para recolectar la información.....</i> | <i>28</i> |
| VII.VI | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 28 |
| VII.VII | RECURSOS..... | 28 |
| | <i>VII.VII.I Recursos Humanos.....</i> | <i>28</i> |

| | |
|--|-----------|
| <i>VII.VII.I Recursos Físicos</i> | 29 |
| <i>VII.VII.II Recursos Financieros</i> | 29 |
| VII.VIII CONSIDERACIONES ÉTICAS | 29 |
| VII.IX METODOLOGIA OPERACIONAL | 31 |
| VII.X PROCEDIMIENTO | 31 |
| VII.XI CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 32 |
| VIII RESULTADOS | 33 |
| IX DISCUSION | 54 |
| X CONCLUSIONES | 57 |
| XI RECOMENDACIONES | 60 |
| XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 63 |
| XIII ANEXOS | 69 |



Resumen

Introducción: La sepsis neonatal ha sido motivo de estudio durante años. Factores de riesgo como: hospitalización prolongada, accesos venosos, ventilación mecánica y alimentación retardada, hace a los neonatos más propensos a infectarse por microorganismos agresivos, y si añadimos el mal uso de antibióticos, también se vuelven vulnerables para presentar infección por microorganismos multidrogoresistentes. La *Klebsiella spp.* Ha ido tomando relevancia en muchas unidades neonatales del mundo, por su prevalencia, mecanismos de resistencia y alta mortalidad. El diagnóstico definitivo se basa en el hemocultivo, sin embargo, el tiempo de espera para obtener ese resultado positivo, en ocasiones es crucial para el tratamiento y desenlace de la enfermedad del paciente.

Justificación: El inicio temprano de antibioticoterapia es crucial para el manejo de la sepsis, sin embargo, los cultivos tienen un tiempo prolongado de incubación, por lo que proponemos guiar el manejo según la epidemiología de la unidad, los datos clínicos del paciente y los biomarcadores químicos y hematológicos encontrados. Dado el aumento de sepsis por *Klebsiella spp.* En nuestra unidad, se decide comparar este patógeno y los cambios laboratoriales que induce.

Hipótesis: La sepsis por *Klebsiella spp.* Muestra un aumento mayor de proteína C reactiva y una trombocitopenia más importante, en comparación con otros patógenos.

Objetivo: Conocer el comportamiento bioquímico y hematológico de *Klebsiella spp.*, y las diferencias que nos pueden guiar en el diagnóstico en cuanto a la etiología de la sepsis. Así como, conocer las bacterias más comunes en la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Metodología: Se realiza un estudio de casos y controles, retrospectivo. En el que se analizan un total de 324 expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del HIECH con diagnóstico de sepsis, se dividen por etiología y se recaban los exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico, la edad de presentación, edad gestacional, resistencia del microorganismo y mortalidad.



Palabras Clave: Sepsis neonatal, biomarcadores, diagnóstico, *Klebsiella*, antibiótico

Abstract

Introduction: Neonatal sepsis has been a subject of study for years. Risk factors such as prolonged hospitalization, venous access, mechanical ventilation, and delayed feeding make neonates more susceptible to infection by aggressive microorganisms. Additionally, misuse of antibiotics renders them vulnerable to multidrug-resistant infections. *Klebsiella spp.* has gained importance in neonatal units globally due to its prevalence, resistance mechanisms, and high mortality. The definitive diagnosis relies on blood culture, yet the time to obtain positive results is sometimes crucial for patient treatment outcomes.

Justification: Early initiation of antibiotic therapy is crucial for sepsis management. However, cultures have a prolonged incubation period. Therefore, we propose guiding management based on unit epidemiology, patient clinical data, and identified chemical and hematological biomarkers. Given the increased incidence of *Klebsiella spp.* sepsis in our unit, a comparison of this pathogen and the associated laboratory changes is warranted.

Hypothesis: *Klebsiella spp.* sepsis shows a greater increase in C-reactive protein and more significant thrombocytopenia compared to other pathogens.

Objective: Understand the biochemical and hematological behavior of *Klebsiella spp.* and the differences guiding the diagnosis regarding sepsis etiology. Also, identify the most common bacteria in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at the Children's Specialized Hospital of Chihuahua.

Methodology: A retrospective case-control study is conducted, analyzing a total of 324 records of patients hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit at the Children's Specialized Hospital of Chihuahua with a diagnosis of sepsis. Patients are categorized by etiology, and laboratory tests at the time of diagnosis, age at presentation, gestational age, microorganism resistance, and mortality are collected.

Keywords: Neonatal sepsis, biomarkers, diagnosis, *Klebsiella*, antibiotics



I Marco Teórico

Taneja & Batra (2021) definen sepsis neonatal como la infección de algún sitio estéril, ya sea sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, en el recién nacido y signos clínicos de sepsis.

Para clasificarla se divide en temprana y tardía. La sepsis neonatal temprana se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, tiene muy baja prevalencia, solamente del 1%. Los patógenos más comunes son *E. Coli*, otros gramnegativos y estreptococo b hemolítico del grupo B. (Sola et.al., 2020.)

Según la SIBEN (Sociedad Iberoamericana de Neonatología) (2020) la sepsis neonatal tardía generalmente se asocia a cuidados de la salud y es aquella que se desarrolla después de las 72 horas de vida, puede estar causada por patógenos intrahospitalarios o de la comunidad.

Dentro de los principales factores de riesgo que presentan los neonatos para sepsis neonatal tardía esta la hospitalización prolongada, accesos venosos centrales, nutrición parenteral, intubación endotraqueal y ventilación mecánica y la falta de inicio de alimentación enteral. (Park et al., 2022)

Los microorganismos que se asocian son diversos, y se ha visto un aumento importante en la resistencia a antibióticos de los mismos. Los más comunes son: *Staphylococcus aureus*, gram negativos como *Pseudomonas* y *Klebsiella*, además de hongos como *Candida*. (Celeste et al., 2018.)

Continúa siendo una de las principales causas de muerte neonatal, afectando a más del 2% de recién nacidos vivos, o 3 millones de casos por año. La OMS (Organización Mundial de la Salud) la reporta como la tercera causa de muerte neonatal, representando el 16% de todas las defunciones en este grupo etario (Wattal et al., 2020) Los neonatos representan el grupo por edad con mayor incidencia de muerte relacionada a sepsis. (Weitkamp, 2021)

El riesgo de sepsis neonatal precoz es de solo 0.21% en los recién nacidos asintomáticos aun con antecedentes maternos de riesgo, de 2.6% cuando los exámenes de laboratorio



son dudosos y del 11% cuando hay datos clínicos. (Sola et. al, 2020). La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) menciona una incidencia de sepsis neonatal temprana de 0.6 casos por cada 1000 recién nacidos vivos. (Weitkamp, 2021)

Celeste et al. (2018) reporta que la sospecha de sepsis neonatal se establece con la presencia de signos y síntomas clínicos, así como hallazgos en exámenes de laboratorio compatibles, como leucocitosis o leucopenia, neutrofilia o neutropenia, relación elevada de leucocitos inmaduros/neutrófilos totales, plaquetopenia y PCR elevada.

Los criterios de SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) utilizados en adultos y niños mayores tienen una baja sensibilidad y especificidad para la sepsis neonatal, aproximadamente de 42% y 74% respectivamente. La mayoría de los neonatos que desarrollaron falla orgánica no cumplieron con los criterios de SIRS al momento en que se reportaron sus cultivos. (Cantey & Lee, 2021a)

Recientemente se ha adaptado la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de adultos, para su uso en neonatos, en la cual se valoran criterios respiratorios, cardiovasculares y hematológicos a las 12 horas de establecido el diagnóstico de sepsis, para valorar mortalidad. (Kurul et al., 2020)

El diagnóstico es difícil, distinguir los componentes individuales de la sepsis de la respuesta desregulada a la infección es un desafío. Una importante preocupación respecto al diagnóstico, es la gran cantidad de presentaciones clínicas que imitan en lugar de ser representativas de sepsis y, como resultado directo, las preocupaciones sobre los cultivos bacterianos falsos negativos y la necesidad de tratamiento empírico durante al menos 24 a 48 horas durante la incubación del mismo. Otra complicación es que iniciar la terapia antimicrobiana, antes de obtener crecimiento, puede esterilizar cultivos posteriores y reducir las posibilidades de un diagnóstico preciso de una infección del sitio estéril. (Clarissa Deleon et al., s/f)

Los cultivos obtenidos de manera adecuada son el estándar de oro para el diagnóstico certero de sepsis. Cantey y Lee, 2021 define como muestra adecuada de hemocultivo toda aquella que cumple con las siguientes características:



- Muestra de sangre tomada por punción venosa o arterial (no hay ventajas demostradas entre una u otra)
- No se recomienda la toma de muestra de catéteres percutáneos
- Si se sospecha de infección relacionada a catéter venoso central se recomienda un hemocultivo cuantitativo de la muestra sanguínea.
- Evitar la contaminación
- Se recomienda se tome de 1 a 2 ml de sangre, a mayor volumen mayor la sensibilidad del hemocultivo. El volumen insuficiente es una causa frecuente de falsos negativos.
- Mantener la relación 1:5 o 1:10 entre la muestra de sangre y el volumen del medio de cultivo
- Asepsia de la piel, la preparación inadecuada de la misma ha demostrado ser la causa más frecuente de contaminación
- Frasco de hemocultivo: Desinfectar el tapón del frasco disminuye la incidencia de contaminación.
- El transporte a la incubadora del sistema automático debe ser lo más rápido posible, con un máximo de dos horas desde que se tomó la muestra. No debe estar expuesto a luz solar directa y no debe de superar las 18 horas para procesarse.

Coggins & Glaser, (2022) mencionan como puntos de buena práctica para la toma de hemocultivos, lo siguiente:

- Antisepsia: Se recomienda realizar con clorhexidina al 1-2%, desinfectar por más de 30 segundos y dejar secar.
- Sitio de punción. Obtener por vía periférica. Se recomienda la toma de hemocultivo central, si se cuenta con catéter, sin embargo, existe mayor riesgo de contaminación de catéter.
- Volumen sanguíneo: Por lo menos se recomienda 1 ml de volumen. Al obtener 0.5 ml de sangre existe un 39% de crecimiento, al obtener 3 ml de sangre hay un 95% de probabilidad de crecimiento.



Se recomienda por la SIBEN tomar dos hemocultivos de diferente sitio de punción. El tiempo de incubación puede ser de 6-18 horas o hasta de 3 días, si tarda más de tres días es probable que se trate de contaminación.(Sola et. al, 2020)

Se recomienda iniciar con la terapia antimicrobiana lo mas rápido posible, el retraso del mismo se relación con un aumento de mortalidad por cada 30 minutos de retraso. (Coggins & Glaser, 2022)

I.I Biomarcadores

Según Cantey y Lee, (2021) los biomarcadores que más se usan en la actualidad son hemograma completo, proteína C reactiva y procalcitonina. Los hallazgos más comúnmente encontrados en sepsis incluyen recuentos absolutos bajos de leucocitos, neutropenia grave y aumento de la proporción de leucocitos inmaduros a totales. Actualmente se están utilizando otro tipo de biomarcadores, menos comunes o de más difícil acceso como la interleucina 6, CD64, CD11b, entre otros. Algo que caracteriza a la mayoría de estos es que tienen una buena sensibilidad, por lo tanto un valor predictivo negativo razonable. Pero la especificidad y el valor predictivo positivo son bajos. Lo cual nos traduce que cuando los resultados son normales puede ser tranquilizador, pero si los resultados son anormales no son del todo significativos, ya que muchas condiciones inflamatorias del neonato pueden alterar estos valores sin tratarse necesariamente de sepsis.

Se han reportado diferencias hematológicas y bioquímicas entre gramnegativos y grampositivos. Se ha visto que las bacterias gramnegativas inducen una mayor reacción inflamatoria que las grampositivas.(Liu et al., 2017)

I.I.I Hemograma Completo

Los glóbulos blancos con diferencial es el biomarcador que más se ha utilizado desde años atrás, inclusive antes del uso de sistemas de cultivo en sangre. La manera en que se utiliza varía ampliamente, los diferentes enfoques incluyen la obtención de hemograma completo en un solo punto o en serie en días específicos, la evaluación del recuento de glóbulos blancos, de neutrófilos, la proporción de inmaduros a totales,



tendencias temporales, se evalúa así mismo el tamaño y a morfología de los glóbulos rojos y las plaquetas, además de los leucocitos. (Sola et. Al. 2020)

En cuanto a los valores del hemograma completo los que se encuentran más relacionados con sepsis son los valores bajos de neutrófilos y el radio I: T (neutrófilos inmaduros: totales) menor a 0.2, para esto se debe tomar en cuenta la edad gestacional y los días de vida. (Sravva Gude et al., 2022)

Tiene una baja sensibilidad, menor al 50%, en ciertos lugares se considera un marcador de diagnóstico deficiente y no se respalda la práctica de obtener un hemograma como parte de una evaluación de sepsis. (Park et al., 2022)

1.1.11 Proteína C- Reactiva

Reactante de fase aguda que se produce en el hígado como respuesta a citosinas. Es la prueba que más se utiliza para el diagnóstico de sepsis. Sin embargo la toma de una sola muestra tiene una sensibilidad del 17% y especificidad del 58.33%. Hay múltiples situaciones maternas y fetales, además de las infecciones, que pueden elevar su concentración y que afectan directamente su sensibilidad y especificidad. Se ha visto que esto mejora al realizar mediciones seriadas a las 24 y 48 h después de la aparición de los síntomas tempranos de sepsis y genera una buena recomendación para discontinuar la terapia antimicrobiana. (Puello Ávila & Cataño Villegas, 2020.)

Se ha demostrado que utilizando tres mediciones seriadas de PCR aumenta su sensibilidad al 98% y su valor predictivo negativo a 99%. (Coggins & Glaser, 2022)

La PCR aumenta dentro de las 6 a 18 horas después de un estímulo y persiste, alcanzando su máximo punto de 8 a 60 horas después. Aumenta de manera lenta al principio lo que hace que su sensibilidad sea baja en las primeras etapas de infección.

Se puede utilizar como biomarcador específico y tardío para sepsis neonatal, siendo mucho más sensible y específica que el recuento de neutrófilos, sin embargo es importante recordar que existen condiciones no infecciosas del recién nacido que la pueden elevar como la aspiración de meconio, la hemorragia interventricular y la asfixia perinatal. (Clarissa Deleon et al., 2015)



I.I.III Procalcitonina

Al igual que los previos, la evidencia no apoya su uso en lugar de PCR, ya que de la misma forma tiene limitantes importantes en cuanto a sensibilidad y especificidad. Presenta una sensibilidad del 65% y una especificidad del 85%. Es más sensible comparada con la PCR, pero menos específica. Los neonatos tienen un pico fisiológico en las primeras 48 h, por lo cual tiene un mal VPP. (Puello Ávila & Cataño Villegas, 2020.)

La PCR es de las pruebas más disponibles en la mayoría de los hospitales, y es usada tanto como para diagnóstico y monitorización de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se ha encontrado que es muy poco sensible y específica para realizar el diagnóstico. Sin embargo, medirla de manera seriada ha demostrado efectividad. (Kurul et al., 2020)

I.I.IV Trombocitopenia

Últimamente se ha encontrado un papel en las plaquetas como primeros mecanismos de respuesta en defensa al huésped en el contexto de sepsis. En sí, la trombocitopenia es un componente bien conocido tanto en sepsis neonatal como en sepsis pediátrica grave. Se consideran varios mecanismos patológicos que provocan esta respuesta. Uno de ellos es una coagulopatía por consumo. Y otro es una médula ósea que se agota y se suprime, ya que los pacientes sépticos producen un exceso de trombopoyetina, lo que conlleva a un aumento de los precursores de megacariocitos lo que hace que aumenten en número pero no en tamaño, el volumen plaquetario también tiende a aumentar a medida que se liberan plaquetas más grandes e inmaduras lo que nos lleva a un agotamiento más rápido. (O'Reilly et al., 2022)

I.II ¿Hacia dónde vamos?

En los últimos años los antígenos de superficie se han vuelto un foco de investigación. Antígenos de superficie de neutrófilos, como CD11b y CD64, y de monocitos como HLA-DR. (Rohil et al., 2021)



Otros marcadores que se han considerado para el diagnóstico de sepsis neonatal son interleucina 6, amiloide sérico A, proteína de unión a lipopolisacáridos, monitoreo del microbioma y aplicación de espectroscopia de masas a muestras de suero durante las evaluaciones. (Cantey & Lee, 2021a)

Sin embargo, se ha encontrado un bajo valor predictivo positivo en éstos nuevos marcadores, por lo que se recomienda la asociación de diferentes exámenes y no solo establecer el diagnóstico de sepsis con uno solo. (Boscarino et al., 2023)

Identificar de manera oportuna y rápida el patógeno causante es de crucial importancia para iniciar el tratamiento adecuado y así disminuir la morbimortalidad del paciente. En sepsis neonatal tardía se suelen encontrar alteraciones en exámenes de laboratorio como una disminución de la cantidad de glóbulos blancos, disminución del recuento plaquetario, aumento de PCR. Sin embargo, no está claro si existen diferencias en estas alteraciones dependiendo si se trata de un gram positivo o gram negativo. (Zhang et al., 2023)

Según la Academia Estadounidense de Pediatría, la mejor estrategia actual para el diagnóstico de sepsis neonatal es el uso de factores de riesgo clínicos objetivos para determinar la probabilidad de sepsis. Actualmente la herramienta más común que puede ayudar a guiar la evaluación objetiva acerca del riesgo de los recién nacidos es la calculadora de sepsis neonatal, la cual nos dice la probabilidad de sepsis temprana basada en factores de riesgo maternos y presentación clínica del recién nacido, ha sido validada en numerosos estudios y ha demostrado reducir el uso innecesario de antibióticos. (Cantey & Lee, 2021b)

Hasta el 65-95% de los recién nacidos que ingresan a la UCIN reciben antibióticos empíricos por sospecha de sepsis, de los cuales solo 1-5% presentan hemocultivos positivos. (Sola et. al, 2020)

Un reto para la medicina actual es detener el uso innecesario de antibióticos. Hablando de la neonatología se ha encontrado que el uso prolongado de antibioticoterapia empírica por más de 4 días aumenta el riesgo de 1.25 a 2.5 veces más para presentar otro episodio de sepsis de manera tardía y mayor riesgo de muerte. (Coggins & Glaser, s/f)



Sola et. al. (2020) reportan como consecuencias importantes del uso de antibióticos las siguientes:

- Efectos adversos de los antibióticos usados innecesariamente
- Hospitalización prolongada innecesaria
- Dolor por punciones.
- Sobreinfecciones
- Gastos significativos por uso innecesario de antibióticos, hospitalización, toma de laboratorios, etc.
- Resistencias bacterianas
- Separación del binomio por la hospitalización

Además de esto, la exposición a antibióticos reduce la diversidad del microbioma promoviendo la disbiosis, lo cual puede tener consecuencias de por vida en la salud de los pacientes, tales como obesidad, diabetes mellitus tipo 1, asma, espectro autista, enterocolitis necrotizante y muerte. (Weitkamp, 2021)

I.III Klebsiella spp.

Los patógenos responsables de la sepsis neonatal han cambiado según el tiempo y el lugar geográfico, también difieren según el desarrollo del país. En países en vías de desarrollo se ha encontrado un aumento en sepsis neonatal por *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Por el contrario en países desarrollados se ha encontrado una mayor incidencia de grampositivos como etiología. (Wattal et al., 2020)

Tres especies del género *Klebsiella* están asociadas con enfermedades humanas: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella granulomatis*. (Zarzuela et. al. 2010)

Klebsiella pneumoniae es un bacilo no móvil, fermentador de lactosa. Miembro del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) los cuales son conocidos por presentar fenotipos multidrogoresistentes. Se distingue por la presencia



de una cápsula rica en polisacáridos, la cual dificulta el reconocimiento por el sistema inmune del hospedero.

Klebsiella spp. se encuentra en la nasofaringe y en el tubo digestivo de personas sanas, por lo que en muchas instancias se trata de un patógeno benigno, sin embargo se ha encontrado vinculada a infecciones tanto adquiridas en la comunidad como a nivel intrahospitalario. Es considerado un patógeno oportunista que tiene la habilidad de adaptarse tanto a ambientes oxigenados como no oxigenados. (Hu et al., 2021)

Todas las cepas son resistentes a ampicilina por la presencia de un gen codificador de una B lactamasa específica de penicilinas. Generalmente los que se aíslan de manera hospitalaria suelen ser resistentes a múltiples antibióticos ya que es uno de los microorganismos que con más frecuencia codifican B lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Zarzuela et. al. 2010)

Es conocida por sus múltiples y variados mecanismos de resistencia, uno de los más importantes es la capacidad de presentar y transmitir genes de resistencia antibiótica por medio de plásmidos, otro su composición variada de DNA, su diversidad genética y una carga más grande de plásmidos comparado con otros gramnegativos. (Hu et al., 2021)

Klebsiella pneumoniae es un patógeno conocido por afectar principalmente a personas inmunosuprimidas, especialmente a recién nacidos hospitalizados. Dentro de las infecciones que causa está la bacteriemia, neumonía, infección de vías urinarias, infección de sitio de herida quirúrgica, enterocolitis, meningitis, conjuntivitis y bacteriemia asociada a catéter. (Hoyos et. al. 2007)

Según HU et. al (2020) *Klebsiella* utiliza varios factores de virulencia que incluyen la cápsula de polisacáridos, sideróforos y fimbrias.

Las infecciones nosocomiales tienden a hacerse crónicas principalmente por dos razones: formadora de biofilms que la protege de los mecanismos de defensa del hospedero y muchas de las *klebsiellas* aisladas se presentan como multirresistentes por la presencia de betalactamasas y carbapenemasas. (Be Li et. al, 2014)



Actualmente también constituyen un problema importante en muchos hospitales ya que el uso excesivo de antibióticos y las estancias hospitalarias prolongadas los han beneficiado. En las últimas fechas se han reportado múltiples brotes por *Klebsiella pneumoniae* en diversas unidades de cuidados intensivos neonatales en distintos lugares del mundo.

En los países desarrollados, es más común encontrar como agente causal de sepsis a los grampositivos, y en países en vías de desarrollo es más común encontrar gramnegativos. En estos países más del 50% de las bacteriemias por grampositivos son causados por *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Staphylococcus aureus*. De los gramnegativos, los más comunes son *Escherichia Coli* (3-13%), *Klebsiella spp.* (4-5%), *Pseudomonas spp.* (2-5%)(Coggins & Glaser, 2022)

Los factores de riesgo que se asocian de manera significativa a la infección por *Klebsiella pneumoniae* son: catéter venoso central, nutrición parenteral, sondaje vesical y bajo peso al nacer. Así mismo se encuentra una mayor incidencia en neonatos con mayor estancia hospitalaria. (Fernández-Prada et al., 2019)

Comparado con bacterias grampositivas, la membrana externa de las bacterias gram negativas las hacen más resistentes a los antibióticos resultando en mayor morbilidad y mortalidad. Esta resistencia que va en aumento fue señalada en 2017 por la OMS clasificando a los patógenos gramnegativos como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias como patógenos críticos. (Al Dabbagh et al., 2023)

La resistencia a *Klebsiella pneumoniae* varía de manera importante entre los diferentes países. Se ve de manera más importante en países del este y sudeste de Europa. Y empieza a aumentar la incidencia en países en vías de desarrollo. (You et al., 2020)

Dentro de los antibióticos que se han estado reportando aumento de resistencias están las cefalosporinas de tercera generación, penicilinas de espectro extendido, carbapenémicos y quinolonas. (Rallis et al., 2023)



Los pacientes en unidades de cuidados intensivos pediátricas y neonatales son particularmente vulnerables por su sistema inmune inmaduro, generalmente presentan múltiples comorbilidades e infecciones cruzadas por el contacto estrecho con el personal de salud. Esto es importante ya que incrementa la estancia hospitalaria de los pacientes, las secuelas a largo plazo, aumenta la mortalidad, aumenta la resistencia bacteriana e incrementa de manera exponencial el gasto de recursos económicos para los sistemas de salud.

El rol de los profesionales de la salud debe ser el comprometerse con tener educación continua, comunicación efectiva, entrenamiento adecuado, crear guías actualizadas en cuanto al manejo antibiótico, ya que todas estas acciones son esenciales para promover el buen uso de los medicamentos y frenar esta ola de patógenos multirresistentes. (Al Dabbagh et al., 2023)

II Marco Conceptual

II.I Antecedentes

Dimitrios Rallis et. al. (2023) definen sepsis como: “Una disfunción orgánica que amenaza la vida como consecuencia de una mala respuesta del hospedero hacia una infección”. Existen múltiples estudios a nivel mundial con aumento en las cifras de mortalidad especialmente en los casos producidos por bacterias multidrogasresistentes. En un estudio realizado en Jordán se reporta una mortalidad de hasta el 60% en casos causados por bacterias MDRO a comparación del 13% en no MDRO (Wattal et al., 2020)

Del 2008 al 2012 se observó que 24% de los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento (menor 1500gr o edad gestacional 22-28 semanas) habían presentado al menos un hemocultivo positivo confirmando sepsis posterior al tercer día de vida, esto según el NICHD (National Research Network of the National Institute of Child Health and Human Development) en China. (Zhang et al., 2023)

Los microorganismos más implicados son:



- Temprana: *Streptococcus agalactiae* (o *Streptococcus* del grupo B) y *E. Coli*. (70%). Otros: *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae*, *S aureus* y *Enterococcus spp.*, gram negativos como enterobacterias y *Listeria monocytogenes*. *Candida spp.* se relaciona con prematuros de muy bajo peso al nacer.
- Tardía: *Staphylococcus coagulasa* negativos (58-78%) y gramnegativos como *E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*, y *Serratia spp.* (Rallis et al., 2023)

Martin et. al. reportaron que de los pacientes con diagnóstico de sepsis 57% fue causada por gram negativos, 44% por gram positivos y 11% por infecciones micóticas (2016)

Múltiples estudios han asociado la sepsis con complicaciones a largo plazo como daño cerebral, retraso en el neurodesarrollo o parálisis cerebral. La sepsis temprana aumenta el riesgo de displasia broncopulmonar, leucomalacia, hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro. (Rallis et al., 2023)

El diagnóstico de sepsis se realiza de forma clínica y nos apoyamos con biomarcadores, se confirma con el aislamiento del patógeno en los cultivos. Sin embargo, el tiempo de crecimiento es lento y no siempre se logra aislar el microorganismo causal. (Boscarino et al., 2023)

En un estudio descriptivo realizado en Colombia se evaluaron 1932 hemocultivos tomados en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal, de los cuales solo el 5.9% tuvieron crecimiento bacteriano. La media para obtener un resultado positivo fue de 12 horas hasta 48 horas (Mendoza et al., 2015)

Debido a este prolongado tiempo para conocer el patógeno causante de sepsis y el bajo porcentaje de hemocultivos que resultan positivos nos basamos en cambios bioquímicos y hematológicos para su diagnóstico.

Los biomarcadores que más se toman en cuenta como parámetros para sepsis neonatal son: recuento de células sanguíneas completo, proteína C reactiva y procalcitonina. En



su mayoría tienen buena sensibilidad y un valor predictivo negativo razonable. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo positivo es pobre. (Cantey & Lee, 2021a)

II.II Procalcitonina:

Taneja & Batra, (2021) la definen como una proteína constituida por 116 aminoácidos producida por las células C parafoliculares de la tiroides que luego se convierte en calcitonina para mantener la homeostasis del calcio. También es un reactante de fase aguda que se produce en respuesta a inflamación, con una vida media de 24-30 horas. Cuando se trata de inflamación se ha visto que la procalcitonina se produce en otros sitios, no solo en la tiroides, actuando como quimioatrayente para los monocitos en la sangre.

Un meta análisis realizado por Pontrelli et. al. en 2017, que incluyó 17 estudios, se observa una sensibilidad del 85% y especificidad del 54% al utilizar la procalcitonina como biomarcador para diagnóstico de sepsis neonatal.

En 2011, Vouloumanou et. al. realizan un meta análisis de 16 estudios en el que evalúan los niveles de procalcitonina en neonatos con cultivos positivos o clínicamente diagnosticados con sepsis y lo comparan con neonatos con otras condiciones. Encuentran una sensibilidad y especificidad del 81 y 79% respectivamente.

II.III Hemograma

Su uso se ha generalizado bastante, una encuesta nacional publicada en 2017 probó que el 95% de las unidades de cuidados intensivos neonatales utilizan el hemograma como parte de su evaluación diagnóstica para sepsis neonatal. (Cantey & Lee, 2021b)

Hornik et. al. (2012) en un estudio multicéntrico estudiaron los cambios que había en el recuento de células sanguíneas en pacientes con sepsis neonatal tardía, encontrando mayormente un recuento de células blancas menor a 5000 y un ratio de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales mayor a 0.10.

J. Clin et. al. (2022) encontraron mayor cantidad de células blancas en pacientes con sepsis por gram- negativos



II.IV Proteína C reactiva

Es uno de los biomarcadores más usados y más disponibles para el diagnóstico de sepsis. Es un reactante de fase aguda sintetizado por el hígado, con vida media de 24-48 horas. (Rallis et al., 2023)

Los estudios que han evaluado la PCR como biomarcador para el diagnóstico de sepsis informan sensibilidad del 50-70% con falsos positivos demasiado altos, especialmente durante los primeros días de vida, ya que los niveles aumentan naturalmente a niveles que se consideran anormales. Tampoco es considerada una herramienta útil en el diagnóstico de sepsis neonatal. (Cantey & Lee, 2021b)

En un estudio realizado en 2022 en pacientes pediátricos, en el que se compararon los niveles de PCR en un grupo de pacientes con sepsis por grampositivos y otro por gramnegativos, se encontraron mayores niveles de PCR en el segundo grupo. (Wangid & Li, 2022)

II.V Plaquetas

En un estudio realizado en Egipto se analizaron 60 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de sepsis, se encontró que el recuento de plaquetas era significativamente menor en el grupo de pacientes que no sobrevivió que en el grupo de sobrevivientes. (Sayed et al., 2020)

Venkata et. al. (2013) encontraron que la trombocitopenia es un factor de mal pronóstico para pacientes en unidades de cuidados intensivos, así como un factor independiente de mortalidad.

Se ha hablado también del volumen plaquetario como reactante de fase aguda en varias condiciones inflamatorias. Se describen niveles altos de volumen plaquetario asociado a niveles altos de inflamación. (Margetic, 2012)

Sayed et al. (2020) también calcularon los radios plaquetarios y encontraron que eran mucho más altos en pacientes que no sobrevivieron a la sepsis.



Dentro de lo más estudiado en cuanto a trombocitopenia es su relación con sepsis por hongos. Daniel et. al. la consideran un favor de riesgo para candidemia y en el estudio de J. Clin et. al. (2022) la media plaquetaria fue de 54,000 en el grupo de las sepsis micóticas, lo cual era mucho menor que los otros grupos de estudio.

II.VI Gramnegativos

Rallis et al. (2023) menciona cómo ha ido aumentando la incidencia de gram negativos en las últimas décadas y es de especial importancia que así como aumentan en incidencia ha ido aumentando su resistencia a antibióticos, esto debido en parte por la transferencia mediada por plásmidos de genes con beta lactamasas de espectro extendido y últimamente con carapenemasas, esto especialmente entre *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Zhang et al. (2023) observaron que las complicaciones más severas se dan con infecciones por gram- negativos, mencionando como más comunes la enterocolitis necrotizante, meningitis y colestasis.

La diferenciación clínica y bioquímica entre gram- positivos y gram- negativos no es fácil. Y en ocasiones la etiología de la sepsis se queda sin conocerse. Sin embargo, se sabe que las bacterias gram negativas inducen una respuesta inflamatoria de mayor magnitud que la respuesta dada por las bacterias gram. positivas. (McCartney & Hoyles, 2023)

Koivula reportó que niveles de procalcitonina más elevados pueden observarse en sepsis por gramnegativos que por grampositivos. (Liu et al., 2017)

II.VII Etiología

En América latina, según reporta la SIBEN, los microorganismos que se asocian principalmente a sepsis neonatal son las enterobacterias, como *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, entre otras. Y hablando de gram positivos, se encuentra más frecuentemente el *Streptococo B- hemolítico*. (Sola et.al., 2020.)

En un estudio realizado en el Hospital Juárez de México, en 2019, reportan como patógenos más comunes a *Escherichia Coli* y *Klebsiella spp*. En sepsis neonatal



temprana, y en sepsis neonatal tardía se encuentran más frecuentemente *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. (Ulloa A, et. al., 2019)

En un estudio de cohorte, retrospectivo realizado en China, se estudiaron 649 hemocultivos positivos de recién nacidos prematuros con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, de éstos 455 (70.11%) fueron gram- negativos, de los cuales *Klebsiella pneumoniae* fue responsable de 329 casos (50.69%) y *E. Coli* de 97 casos (14.95%). (Zhang et al., 2023)

II.VIII *Klebsiella spp.*

En China se realizó un estudio en el cual se evaluaron 6630 recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento en diferentes unidades de cuidados intensivos del país en un periodo de tres años. De los pacientes reportados con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, confirmada por hemocultivo, el 32% se asoció a *Klebsiella pneumoniae*, haciéndola el patógeno más frecuentemente encontrado en sepsis neonatal tardía en este estudio. (McCartney & Hoyles, 2023)

Existen datos sobre un brote ocurrido en China en 2012 que afectó a 103 neonatos, otro en India en 2010 con una tasa de mortalidad del 57%, en Alemania en 2015 que los llevó al cierre definitivo de su UCIN. En 2016 se publicó un metaanálisis en el cual se habló de la escasez de personal como uno de los factores de riesgo más importantes. (Fernández-Prada et al., 2019)

Un estudio reciente que se realizó en 226 hospitales de 41 países europeos de bajos y medianos recursos, encontraron que el régimen de tratamiento más utilizado para sepsis neonatal temprana es la combinación de ampicilina/amoxicilina/penicilina con un aminoglucósido, asimismo se reportó que 40% de los patógenos encontrados fueron resistentes a estos antibióticos de primera línea. En otro estudio realizado en 5 países del sur de Asia se encontró una gran incidencia de patógenos multidrogosresistentes, especialmente si se trataba de *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli* y *Acinetobacter baumannii*. Se ha encontrado así mismo que los gramnegativos son los gérmenes causales más comunes de sepsis neonatal y aproximadamente el 69% de los mismos son multi drogo resistentes. En un estudio realizado en China se reporta que el 50% de sus



microorganismos gramnegativos son resistentes a cefalosporinas de tercera generación. (Wattal et al., 2020)

En una revisión de varios estudios realizados en países de medio oriente se encontró que las bacterias gramnegativas eran responsables de 42-73% de los casos de sepsis neonatal tardía y *Klebsiella pneumoniae/ Klebsiella spp.* fue el patógeno más aislado con una prevalencia de 17-58%. La resistencia bacteriana a cefalosporinas de tercera generación encontrada para *Klebsiella spp.*, en esta revisión fue de 64-75%. (Al Dabbagh et al., 2023)

La sepsis neonatal tardía causada por *K. pneumoniae* se ha relacionado a mayores complicaciones, y ha demostrado muy poca sensibilidad a penicilinas, beta lactamicos y cefalosporinas y alta sensibilidad a levofloxacino, ciprofloxacino y amikacina. (You et al., 2020)

Otra revisión respecto a bacteriemias y sepsis en neonatos chinos reportaron que *Klebsiella spp* (42%) y *E. Coli* (35%) fueron los patógenos mayormente aislados, siendo ambos resistentes a ampicilina y cefazolina y mostrando resistencia variable a cefalosporinas de tercera generación. (Al Dabbagh et al., 2023)

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos neonatales en Shenjing, en el que se comparan las alteraciones en exámenes de laboratorio de pacientes diagnosticados con sepsis, se encontró que en el grupo de pacientes infectados por gram- negativos la PCR llega a niveles más altos y el recuento plaquetario es más bajo que en pacientes infectados por gram-positivos. (Zhang et al., 2023)

Opal y Cohen refieren estas diferencias en los exámenes de laboratorio se pueden explicar por la composición diferente de las células de membrana de cada bacteria, la cual activará diferentes respuestas inmunes en el hospedero, provocando diferentes vías de inflamación. (1999)



III Planteamiento Del Problema

La IDSA en 2020 reporta la sepsis neonatal como una de las principales causas de muerte en recién nacidos a nivel mundial, afectando al 2% de los neonatos o 3 millones de casos por año, con una mortalidad del 16%.

La incidencia en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos. (Rodríguez- Webet et.al. 2003)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en Ciudad de México, por Rodríguez-Weber et. al. en 2003, se reporta a *Klebsiella pneumoniae* como el principal patógeno encontrado en pacientes con sepsis neonatal. De éstos pacientes infectados por esta bacteria, se reporta que el 79% falleció.

En 2014 se reportó un brote por *Klebsiella pneumoniae* en una unidad de cuidados intensivos en España, en un hospital de tercer nivel. Así mismo, hay varios reportes de brotes en todo el mundo, por mencionar algunos: Grecia en 2013 con una duración de 9 meses, Nueva Guinea que duró 13 meses, otro en Italia el cual afectó a 127 neonatos y uno en Alemania en 2015 que al no lograr erradicar esta bacteria se vio en la necesidad de cerrar permanentemente la UCIN.

En México también se han reportado epidemias nosocomiales por *Klebsiella pneumoniae* con una alta mortalidad debido a sus múltiples mecanismos de resistencia.

Durante los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de sepsis neonatal causada por gramnegativos, de estos, una de las bacterias más frecuentemente aisladas en nuestra UCIN y con mayor morbimortalidad es *Klebsiella spp.* De la misma forma, la resistencia bacteriana va en aumento, provocando que los fármacos de primera línea para uso empírico no sean suficientes ante este microorganismo tan agresivo, o en ocasiones, el tratamiento adecuado se inicia hasta que se reporta el hemocultivo positivo, en 48-72 horas, retrasando el tratamiento y provocando complicaciones en el paciente que incluyen aumento en la estancia hospitalaria, retraso en el neurodesarrollo, muerte, entre otras.



IV Justificación.

Las decisiones médicas acerca de iniciar antibioticoterapia en un paciente que comienza con datos de respuesta inflamatoria sistémica se deben hacer en menos de 6 horas para disminuir la morbimortalidad, sin embargo los hemocultivos no se pueden obtener de forma rápida ya que tienen un periodo de incubación de 6 horas hasta 3 días. Al conocer cambios hematológicos y bioquímicos, aunados a los datos clínicos del paciente, podemos sospechar del patógeno causal y así iniciar un tratamiento un poco más dirigido y efectivo, reduciendo complicaciones en el paciente.

Al dar un tratamiento antimicrobiano adecuado se reducen los tiempos de ventilación mecánica, el uso inapropiado de antibióticos que no atacan al microorganismo causal, el uso de vasopresores en caso de llegar a choque séptico, la estancia hospitalaria y complicaciones a largo plazo del paciente que pueden traducirse en altos costos para la unidad hospitalaria.

En nuestro medio hay muy poca información acerca de los cambios en exámenes de laboratorio que podemos encontrar según los diferentes patógenos, existe bibliografía acerca de formas de diferenciar entre gram positivos y gram negativos, sin embargo es muy poca y no habla de un patógeno en sí.

Nuestra investigación ayudaría a conocer la incidencia de *Klebsiella spp.* en nuestro hospital, que tanta resistencia hay en este patógeno, la mortalidad asociada a ella, los factores de riesgo que presentan nuestros neonatos que los hacen susceptibles a infectarse por esta bacteria, las diferencias que existen en los exámenes de laboratorio en sepsis según el microorganismo causal y principalmente conocer los cambios que provoca *Klebsiella spp.*

IV.I Pregunta De Investigación

¿Qué cambios hematológicos y/o bioquímicos nos pueden hacer sospechar de *Klebsiella spp.* como patógeno causal de sepsis neonatal, de manera temprana en comparación a otros patógenos?



V Hipótesis:

- En sepsis neonatal por *Klebsiella* se puede observar una mayor elevación de PCR y una trombocitopenia más importante en relación a otros microorganismos causales de sepsis.
- La incidencia y mortalidad de sepsis neonatal por *Klebsiella* en la unidad de cuidados intensivos neonatales ha ido en aumento en los últimos años.
- Existen cambios hematológicos y bioquímicos que nos pueden orientar acerca de la etiología en sepsis neonatal.
- Hay diferencias laboratoriales según si el microorganismo causal de la sepsis es gram-positivo, gram- negativo u hongos.

VI Objetivos

VI.I Objetivos Principal

1. Comparar valores de marcadores sanguíneos y bioquímicos en pacientes con hemocultivos positivos *Klebsiella* vs. Gram positivos en la unidad de cuidados intensivos neonatales

VI.II Objetivos Secundarios

1. Conocer la incidencia actual de sepsis neonatal por *Klebsiella* en la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
2. Conocer la mortalidad actual de sepsis por *Klebsiella* en neonatos en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el HIECH
3. Comparar los cambios hematológicos y bioquímicos en sepsis por gram- negativos, gram- positivos y hongos.
4. Recomendar el tipo de antibioticoterapia empírica más útil de acuerdo a los microorganismos más frecuentes de nuestra unidad.



VII Material y métodos

VII.I Tipo de estudio

Se considera un estudio de cohorte retrospectivo, ya que en él se busca asociar los cambios hematológicos y bioquímicos, con la infección por la *Klebsiella spp.* (Hernández, 2014).

VII.II Diseño de estudio

Con fundamentos en los objetivos, se abordará con un enfoque cuantitativo, ya que nos ofrece una mejor comprensión del fenómeno, según Hernández (2014) el objetivo es estudiar las variables, sus relaciones y tiene la capacidad de generalizar los resultados en toda la población. Según el autor Abero (2015) el enfoque cuantitativo considera a la realidad como un dato observable, medible, que se puede comparar y es neutral.

Con esta elección se pueden comparar las características de dos grupos, uno con sepsis de otro tipo y por este patógeno en específico, y analizar si realmente se encuentran cambios bioquímicos sugerentes a la *Klebsiella spp.* (Abero, 2015).

Una razón por la cual ofrece una ventaja este diseño, es el hecho que es eficiente y rápido, ya que se seleccionara a pacientes ya diagnosticados con estas patologías. (Hernández, 2014).

VII.I Población de estudio:

Neonatos atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada por hemocultivo positivo.



VII.I.I Periodo del estudio:

Periodo comprendido entre Enero 2019 a Diciembre 2023

VII.I.II Lugar:

Unidades de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de especialidades del estado de Chihuahua

VII.II Grupo de estudio

VII.II.I Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales
- Pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal
- Pacientes con hemocultivos positivos
- Pacientes que cuenten con exámenes de laboratorio de nuestra unidad

VII.II.II Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal
- Pacientes que no se confirmó el diagnostico con hemocultivos
- Pacientes mayores de 28 días de vida a su ingreso
- Hemocultivos contaminados

VII.II.III Criterios de eliminación

- Pacientes que fallecieron al ingreso
- Pacientes que no contaban con exámenes de laboratorio



VII.III Tamaño de muestra

- Nivel de confianza 95%
- Poder de la prueba 80%
- Relación de casos y no casos: 1:1
- Porcentajes de PCR anormal en el grupo sin sepsis por gramnegativos 70%
- Porcentajes de PCR anormal en el grupo con sepsis por grampositivos: 40%
- Riesgo relativo a detectar: 1.75 y OR a detectar 3.5
- Por lo que el tamaño mínimo de muestra es de 49 casos con sepsis por *Klebsiella spp.* y 49 casos con sepsis por grampositivos, dando en total 98. Pero para mejorar la precisión de las observaciones se utilizaran más 100 casos.

VII.IV Calculo de tamaño mínimo de muestra

| | Biomarcadores | Alteración de biomarcadores | No alteración de biomarcadores |
|------------------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Microorganismo | | | |
| <i>Klebsiella spp.</i> | | 70% | 30% |
| Gram positivos | | 40% | 60% |

VII.V Operacionalización De Variables De Estudio

VII.V.I Variable Independiente

| VARIABLE | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | INDICADOR |
|----------------------------------|---|------------------|--------------------|--|
| Sepsis neonatal por tipo de gram | Infección en el recién nacido que se diagnostica con hemocultivo positivo y datos clínicos de respuesta | Cualitativa | Ordinal | 1. Hemocultivo positivo 2. Hemocultivo negativo |

| | | | | |
|--|------------------------|--|--|--|
| | inflamatoria sistémica | | | |
|--|------------------------|--|--|--|

VII.V.II Variable Dependiente

| VARIABLE | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | INDICADOR |
|-------------|---|------------------|--------------------|---|
| Leucocitos | Célula de la sangre que se produce en la médula ósea y se encuentra en sangre y en tejo linfático. Parte del sistema inmunitario. | Cuantitativa | Intervalo | Nacimiento: Bajo: < 9,000 Normal: 9,000- 30,000 Alto: > 30,000 1 semana: Bajo: < 5,000 Normal: 5,000- 21,000 Alto: >21,000 1 mes: Bajo: < 5,000 Normal: 5,000- 19,500 Alto: >19,500 |
| Neutrófilos | Tipo más abundante de granulocitos. Forman parte esencial del sistema inmune innato. | Cuantitativa | Intervalo | Nacimiento: Bajo: < 6,000 Normal: 6,000- 26,000 Alto: > 26,000 1 semana: Bajo: < 5,000 Normal: 5,000- 21,000 Alto: >21,000 1 mes: Bajo: < 1,000 Normal: 1,000- 8,500 Alto: >8,500 |
| Linfocitos | Agranulocitos que constituyen el 20-25% del total de leucocitos | Cuantitativa | Intervalo | Nacimiento: Bajo: < 2,000 Normal: 2,000- 11,000 Alto: > 11,000 1 semana: Bajo: < 2,000 Normal: 2,000- 17,000 Alto: >17,000 1 mes: Bajo: < 2,500 Normal: 2,500- 16,500 Alto: >16,500 |

| | | | | |
|-------------------|---|--------------|-----------|---|
| Plaquetas | Células sanguíneas, producidas en la médula ósea, que ayudan a la formación del coagulo. Se ven afectadas en diversas enfermedades , como sepsis. | Cuantitativa | Intervalo | 1-3 días: Bajo: <192,000 Normal: 192,000 > 2 semanas: Bajo: < 252,000 Normal 252,000 |
| Proteína reactiva | C Reactante de fase aguda que aumenta en sangre en presencia de inflamación o infección. | Cuantitativa | Intervalo | 0-14 días: Normal: 0.3- 6.1 mg/L 15 días- 15 años: Normal: 0.1- 1mg/L |
| Mortalidad | Cantidad de personas que mueren en un periodo de tiempo, por la misma causa | Cualitativa | Nominal | 1. Vivo 2. Muerto |

VII.V.III Terceras Variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | INDICADOR |
|------------------|--|------------------|--------------------|--|
| Edad gestacional | Edad de un recién nacido desde el día de la última menstruación | Cualitativa | Ordinal | <28 sdg: Pretérmino extremo 28-32 sdg: Muy prematuro 32-37 sdg: Pretérmino tardío 37-41 sdg: Terminio > 42 sdg: Postérmino |
| Peso nacimiento | al Peso en kilos que presenta un neonato al momento del nacimiento | Cuantitativa | Intervalos | <1,000gr: Extremadamente bajo 1,000-1,499 gr: Muy bajo 1,500-2,499 gr: Bajo 2,500-3,999gr: Adecuado >4,000 gr: Elevado |

| | | | | |
|----------------|--|-------------|---------|--|
| Sexo | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer | Cualitativa | Nominal | 1. Mujer 2. Hombre |
| Comorbilidades | Otras patologías que presenta el paciente, además de sepsis neonatal | Cualitativa | Nominal | 1. Respiratorias 2. Cardiopatía congénita 3. Gastrointestinales 4. Cerebrales 5. Genéticos 6. Gemelar 7. Metabólicas 8. Otras |

VII.V.IV Instrumento para recolectar la información

Se realizará un documento en Excel en donde se colocará en una tabla las diferentes variables asociadas a la investigación y se irá agregando la información obtenida. Las variables incluidas en el estudio son: sexo, edad gestacional, peso al nacer, edad al momento de presentar sepsis, hemocultivo, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, PCR, resistencia antimicrobiana y mortalidad.

La información se obtendrá de libros de hemocultivos proporcionados por personal del laboratorio del HIECH y expediente electrónico.

VII.VI Análisis estadístico

1.- Análisis univariado proporciones simples y relativas de las variables dicotómicas y de las continuas medidas de tendencia central y de dispersión.

2.- Análisis bivariado riesgo relativo, intervalos de confianza 95% X² valor de la p, t de Student para muestra pareadas y t de Student para muestras independientes.

VII.VII Recursos

VII.VII.I Recursos Humanos.

- Director de tesis: Dra. Mónica Hidalgo Vázquez



- Asesores de tesis: Dra. Asia Castro/ Dr. Rubén Alexandro Sáenz
- Medico asesor metodológico: Dr. Martin Cisneros Castelo
- Presentador de tesis: Dra. Fernanda Guevara Zabre
- Personal del área de estadística
- Personal del área de laboratorio
- Personal del área de epidemiología

VII.VII.II Recursos Físicos.

- Expediente electrónico
- Equipo de cómputo
- Programa SPSS
- Microsoft Office
- Microsoft Excel

VII.VII.III Recursos Financieros

| | |
|---------------------|--------|
| Biometría Hemática | \$ 675 |
| Proteína C reactiva | \$1049 |
| Hemocultivo | \$785 |
| Impresiones | \$1000 |
| Total | \$3509 |

No se requieren recursos financieros fuera del hospital ya que este cuenta con los reactivos necesarios para las pruebas de laboratorio, así como el equipo y personal especializado requerido.

VII.VIII Consideraciones éticas.

Según definición de la Ley General de Salud en el capítulo de Investigación, es un estudio de riesgo mínimo que requiere la revisión de expedientes clínicos y extracción de las



variables de interés y valoración por Traumatología. La elaboración de este protocolo de investigación estará realizada bajo la normatividad vigente que a continuación se enuncia:

1. Declaración Universal De Los Derechos Humanos (ONU, 1948).
2. Código de Núremberg (1947).
3. Declaración de Helsinki (2010).
4. Código Internacional De Ética Médica (Sídney 1968).
5. Declaración de Ginebra Relativa al Juramento De Fidelidad Profesional del Medico (Sídney 1968).
6. Declaración sobre los Derechos del Paciente (Bali 1995).
7. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud En México (1983-1988 en el Plan Nacional de Desarrollo).
8. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos título primero, capítulo I De las Garantías Individuales.
9. International Conference on Harmonization (ICH) of Good clinical practice (GCP) (2013).

La constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4o, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de abril de 1990. La Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.

El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 6 de enero de 1987. El acuerdo por lo que se crea la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 22 de octubre de 1983.



El acuerdo por el que se dispone el establecimiento de coordinadores de proyectos prioritarios de salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 24 de octubre de 1984.

Diario Oficial de la Federación de la Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3- 2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

VII.IX Metodología operacional

Bajo un estudio de cohorte retrospectivo se incluirá a todos los pacientes que se hayan hospitalizado en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2023 con diagnóstico de sepsis neonatal al contar con un hemocultivo positivo. Se obtuvo la información de los pacientes al revisar las notas contenidas en su expediente clínico electrónico, desde donde se obtuvo información acerca del curso clínico de los pacientes, tipo de microorganismo implicado, resistencia antimicrobiana, factores de riesgo, estudios de laboratorio y gabinete y mortalidad.

VII.X Procedimiento

Descripción del estudio
Previo registro y autorización del protocolo por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de especialidades de Chihuahua. Se realiza un estudio retrospectivo, transversal y observacional en el periodo comprendido de enero 2019- noviembre 2023, a los pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales con hemocultivos positivos, en donde se busca en exámenes de laboratorio criterios hematológicos y bioquímicos relacionados con sepsis neonatal y se analiza las diferencias que hay en estos cambios dependiendo del microorganismo causal, esto a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.



| | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| Presentación en eventos académicos | | | | | | | | | | | X |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|

VIII Resultados

Se analizaron 324 expedientes, de los cuales 63 hemocultivos positivos fueron considerados contaminación, y 13 se eliminaron por no cumplir con los criterios de inclusión. Dando un total de 246 pacientes como muestra total, de los cuales 106 pacientes fueron del sexo femenino y 140 del sexo masculino (Fig1). En cuanto a la edad gestacional, 46.7% fueron recién nacidos de término, 35.4% pre término tardío, 10.6% muy prematuros, 6.5% pre término extremo y 0.8% postéremino (Fig2). En el peso al nacimiento hubo 44.7% con peso adecuado para la edad gestacional, 30.9% peso bajo para la edad gestacional, 14.2% peso muy bajo para la edad gestacional, 5.7% peso extremadamente bajo para la edad gestacional y 4.1% un peso elevado para la edad gestacional (Fig 3).

En cuanto a la edad al momento de presentar sepsis, se encontró una media de 36.8 al momento del hemocultivo positivo, un mínimo de 0 días y un máximo de 580 días. (Fig.

4)

Fig. 1. Distribución bajo la curva de Gauss de sexo de neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, en el periodo de Enero 2019 a Diciembre 2023

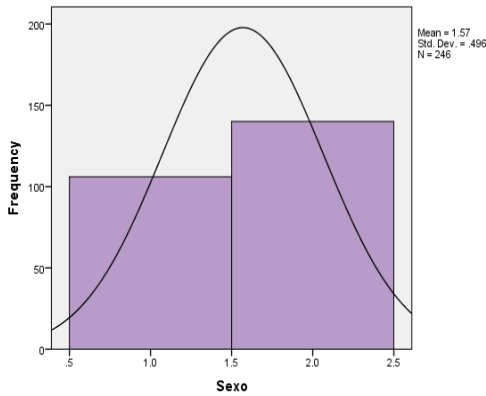


Fig. 2. Distribución bajo la curva de Gauss de edad gestacional de neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, en el periodo de Enero 2019 a Diciembre 2023

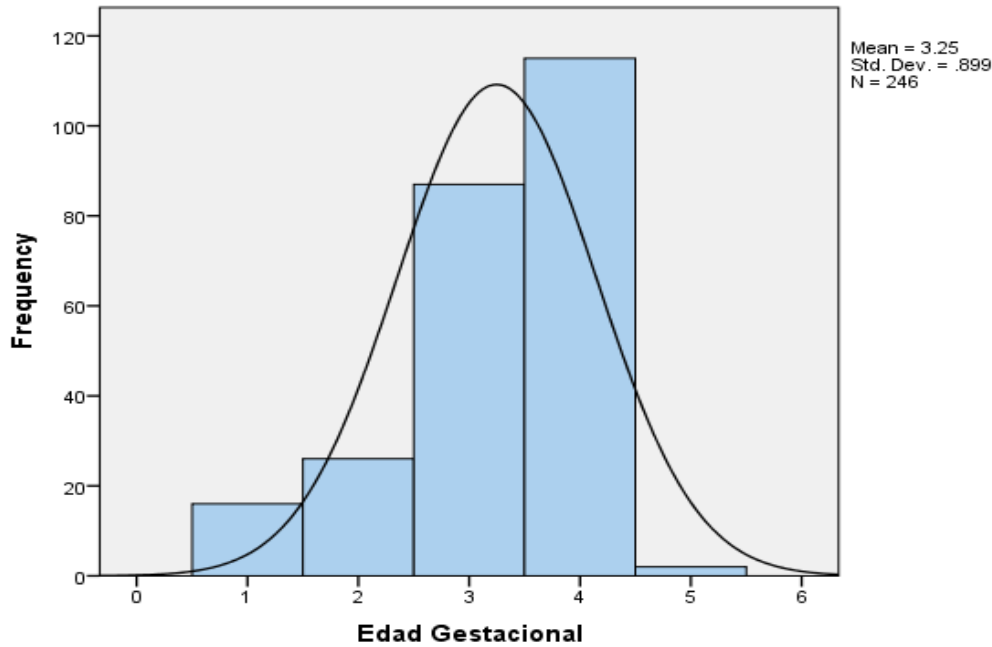


Fig. 3. Distribución bajo la curva de Gauss de peso al nacer de neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, en el periodo de Enero 2019 a Diciembre 2023

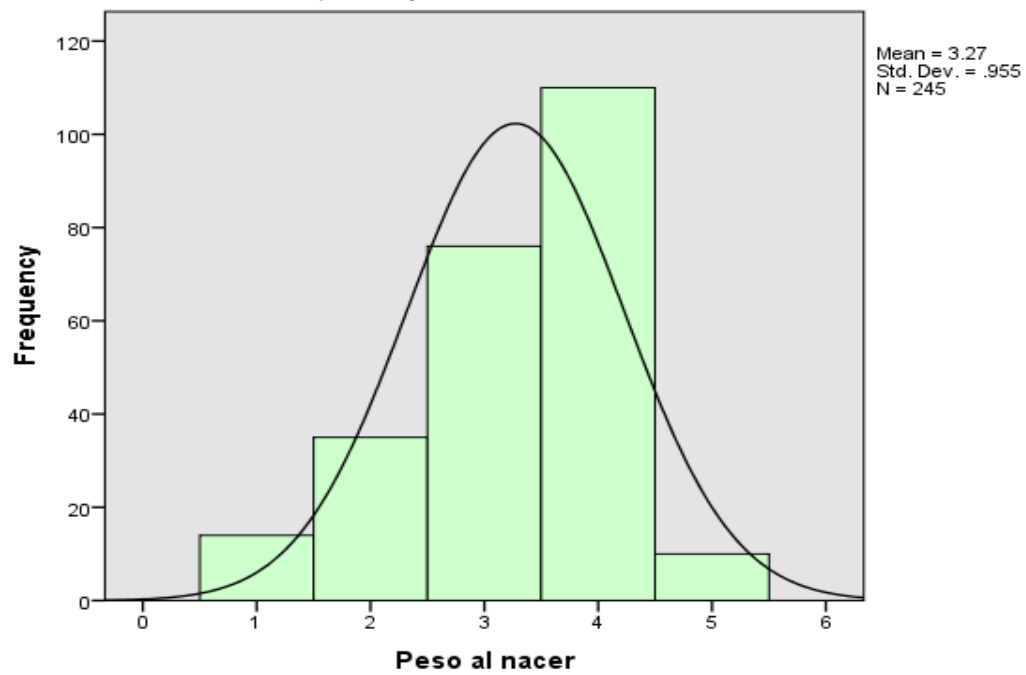


Fig. 4 Distribución bajo la curva de Gauss de la edad en días de neonatos al presentar sepsis en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, en el periodo de Enero 2019- Diciembre 2023

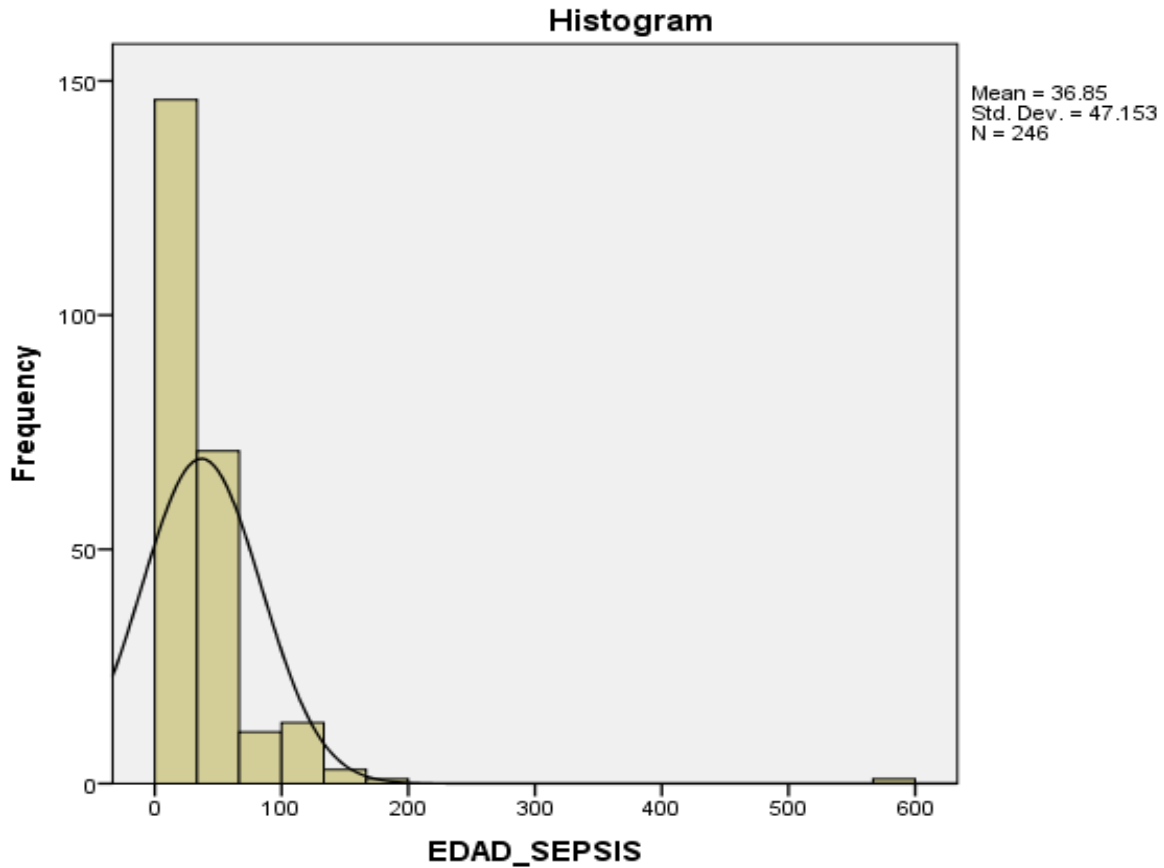
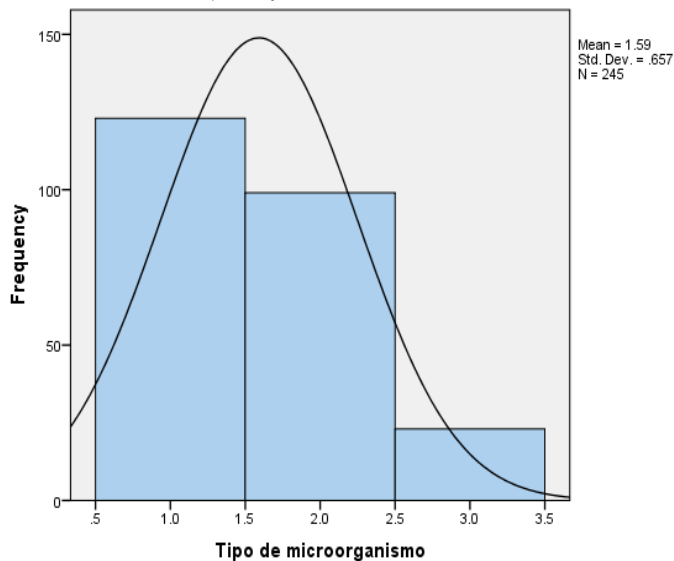


Fig. 6. Distribución bajo la curva de Gauss del tipo de Gram u hongo encontrado en hemocultivos de la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, en el periodo de Enero 2019 a Diciembre 2023

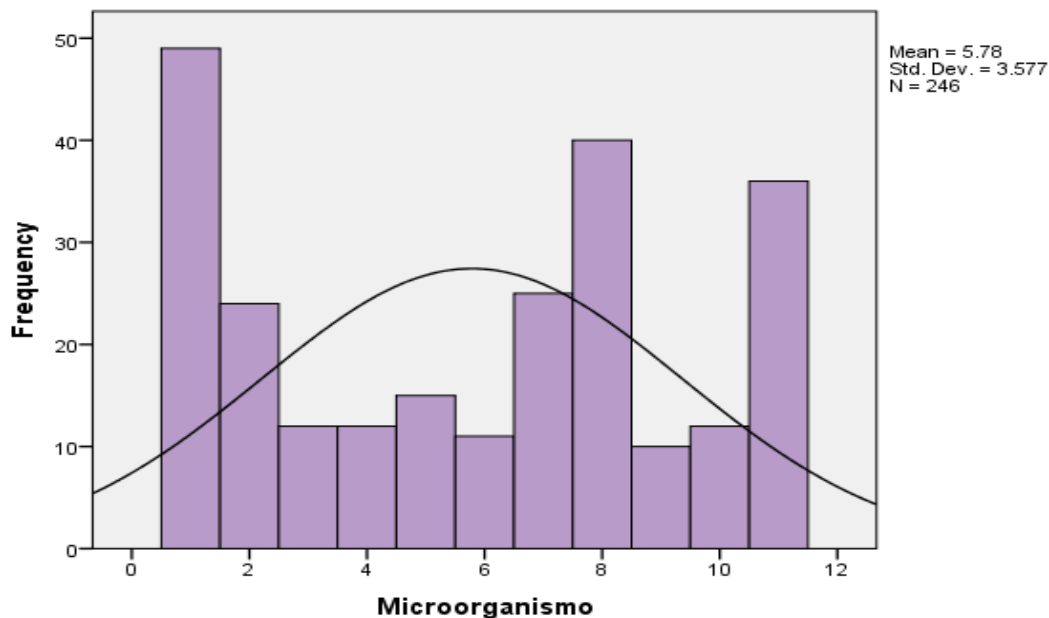


De los 246 hemocultivos positivos revisados, 50% se trató de sepsis ocasionada por Gram positivos, con un total de 123 casos. El 40.2% por Gram negativos con un total de 99 casos y el 9.4% por hongos, con 23 casos. Llama la atención que la diferencia entre

Gram positivos y Gram negativos no es muy grande. (Fig 6)

Se enlistaron los diez microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos durante el periodo estudiado, y se agrupa en “otros” los de menor frecuencia. Encontrando a *Klebsiella spp.* como el patógeno más frecuente, con un total de 49 casos (19.9%), en segundo y tercer lugar se encuentran los Gram positivos, con *Staphylococcus epidermidis* (16.3%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (10.2%). En cuarto lugar encontramos los hongos, con *Candida spp.* (9.8%), en quinto lugar, *E. Coli* con 15 casos (6.1%), *Enterobacter Cloacae*, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus hominis*, ocupan el sexto lugar, con 12 casos aislados cada uno (4.9%), seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* con 11 casos (4.5%) y *Staphylococcus haemolyticus* con 10 casos (4.1%). En “Otros” se agrupan microorganismos como *Acynetobacter*, *Micrococcus*, *Citrobacter*, *Stenotrophomona*, etc. (Fig 5)

Fig. 5. Distribución bajo la curva de Gauss de los microorganismos mas frecuentemente implicados en sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, en el periodo de Enero 2019 a Diciembre 2023



Se estudió por medio de tablas cruzadas la mortalidad, de los 246 pacientes estudiados, sobrevivió el 79.6% y murió el 20.4%. (11) Se encontró una mayor mortalidad en los casos de sepsis en pacientes del sexo femenino (21.7%), en comparación con el sexo masculino (20%). (Fig 7) Así mismo, los pacientes clasificados como muy prematuros mostraron un mayor número de defunciones (26.9%) (Fig.8), y en cuanto al peso un 35.7% de las muertes se dieron en pacientes con peso extremadamente bajo al nacimiento. (Fig. 9)

La mayor mortalidad se vio asociada a casos de sepsis por gramnegativos, con un 24.2% de mortalidad, seguida por los grampositivos, con un 17.9% y por último, los hongos, con un 17.4%. (Fig. 10)

Fig 7. Tabla cruzada que muestra la relación entre la mortalidad y el sexo en neonatos con diagnóstico de sepsis del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

| | | Mortalidad n (%) | | Total |
|-------|--------|------------------|--------------|----------------|
| | | Vivo | Muerto | |
| Sexo | Mujer | 83 (78.3) | 23 (21.7) | 106 (100.0) |
| | Hombre | 112 (80.0) | 28 (20.0) | 140 (100.0) |
| Total | | 195 (79.3) | 51 (20.7) | 246 (100.0) |

Prueba chi cuadrada de Pearson ($p= 0.106$)

Fig. 8 Tabla cruzada que muestra la relación entre la mortalidad y la edad gestacional en neonatos con diagnóstico de sepsis del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

| | | Mortalidad n (%) | | Total |
|------------------|--------------------|------------------|--------------|----------------|
| | | Vivo | Muerto | |
| Edad Gestacional | Pretermito extremo | 12 (75.0) | 4 (25.0) | 16 (100.0) |
| | Muy prematuro | 19 (73.1) | 7 (26.9) | 26 (100.0) |
| | Pretermino tardío | 73 (83.9) | 14 (16.1) | 87 (100.0) |
| | Termino | 89 (77.4) | 26 (22.6) | 115 (100.0) |
| | Posttermino | 2 (100.0) | 0 (0.0) | 2 (100.0) |
| Total | | 195 (79.3) | 51 (20.7) | 246 (100.0) |

Prueba chi cuadrada de Pearson ($p= 0.610$)

Fig. 9 Tabla cruzada que muestra la relación entre la mortalidad y la edad gestacional en neonatos con diagnóstico de sepsis del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019-Diciembre 2023

| | | Mortalidad n (%) | | Total |
|---------------|---------------------|------------------|--------------|----------------|
| | | Vivo | Muerto | |
| Peso al nacer | Extremadamente bajo | 9 (64.3) | 5 (35.7) | 14 (100.0) |
| | Muy bajo | 28 (80.0) | 7 (20.0) | 35 (100.0) |
| | Bajo | 59 (77.6) | 17 (22.4) | 76 (100.0) |
| | Adecuado | 88 (80.0) | 22 (20.0) | 110 (100.0) |
| | Elevado | 10 (100.0) | 0 (0.0) | 10 (100.0) |
| Total | | 194 (79.2) | 51 (20.8) | 245 (100.0) |

Prueba chi cuadrada de Pearson ($p= 0.321$)

Fig. 10 Tabla cruzada que muestra la relación entre la mortalidad y el tipo de gram en neonatos con diagnóstico de sepsis del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

| | | Mortalidad n (%) | | Total |
|------------------------|---------------|------------------|--------------|----------------|
| | | Vivo | Muerto | |
| Tipo de microorganismo | Gram positivo | 101 (82.1) | 22 (17.9) | 123 (100.0) |
| | Gram negativo | 75 (75.8) | 24 (24.2) | 99 (100.0) |
| | Hongos | 19 (82.6) | 4 (17.4) | 23 (100.0) |
| Total | | 195 (79.6) | 50 (20.4) | 245 (100.0) |

Prueba chi cuadrada de Pearson ($p=0.0001$)

Según el microorganismo, los patógenos con mayores índices de mortalidad fueron: *Enterobacter cloacae* (33.3%), seguido por *Staphylococcus coagulasa negativo* (28%) y en tercer lugar, *Klebsiella spp.* (26.5%). (Fig 11)

Fig. 11 Tabla cruzada que muestra la relación entre la mortalidad y el microorganismo aislado en hemocultivo en neonatos con diagnóstico de sepsis del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

| | | Mortalidad n (%) | |
|----------------|-----------------------------|------------------|--------------|
| | | Vivo | Muerto |
| Microorganismo | <i>Klebsiella spp.</i> | 36 (73.5) | 13 (26.5) |
| | <i>Candida spp.</i> | 19 (79.2) | 5 (20.8) |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> | 8 (66.7) | 4 (33.3) |
| | <i>Enterococcus spp.</i> | 10 (83.3) | 2 (16.7) |

| | | |
|-----------------------------------|---------------|--------------|
| Escherichia coli | 13 (86.7) | 2 (13.3) |
| Pseudomonas aeruginosa | 10 (90.9) | 1 (9.1) |
| Staphylococcus coagulasa negativo | 18 (72.0) | 7 (28.0) |
| Staphylococcus epidermidis | 31 (77.5) | 9 (22.5) |
| Staphylococcus haemolyticus | 9 (90.0) | 1 (10.0) |
| Staphylococcus hominis | 12 (100.0) | 0 (0.0) |
| Otros | 29 (80.6) | 7 (19.4) |
| Total | 195 (79.3) | 51 (20.7) |

Prueba chi cuadrada de Pearson ($p= 0.585$)

Se buscaron los hemocultivos positivos en los registros de laboratorio en el área de UCIN en el periodo de Enero 2019 a Diciembre de 2023, los que cumplieron con criterios de inclusión, se buscaron en expediente electrónico clínico integral. Se realizó una tabla en Excel en la que se buscaron los biomarcadores de importancia para este trabajo (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, PCR y plaquetas) previos a evento de sepsis y sus valores al momento de la sepsis.

Con la prueba de T student para muestras independientes, se estudió el comportamiento de los biomarcadores previamente mencionados. Encontrando que en grampositivos en sepsis hay un aumento en todos los marcadores estudiados, en leucocitos con una media de 1.65, de neutrófilos 1.46, de plaquetas 7.008, de PCR 22 y de linfocitos un descenso de 0.04. Siendo el aumento de plaquetas y el descenso de linfocitos no estadísticamente

significativo, con una $p= 0.631$ y $p= 0.794$ respectivamente. Mientras que los leucocitos, neutrófilos y PCR presentan una $p= 0.007$, $p= 0.004$ y $p= 0.0001$ respectivamente (Fig 12 y 13).

Fig 12. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para grampositivos

| | Paired Differences | | | |
|--|--------------------|----------------|------------|--|
| | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval of the Difference Lower |
| Pair 1 Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | -1.65797 | 6.75944 | .60948 | -2.86449 |
| Pair 2 Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | -1.46610 | 5.53709 | .49926 | -2.45444 |
| Pair 3 Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | .04114 | 1.74371 | .15722 | -.27010 |
| Pair 4 Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | -7.0081 | 161.5253 | 14.5642 | -35.8395 |
| Pair 5 PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -22.12959 | 29.86691 | 2.69301 | -27.46067 |

Prueba T student

Fig 13. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para grampositivos

| | Paired Differences | t | df | Sig. (2-tailed) | |
|--|--------------------|--------|-----|-----------------|---|
| | | | | | 95% Confidence Interval of the Difference |
| | | | | | Upper |
| Pair 1 Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | -.45144 | -2.720 | 122 | .007 | |
| Pair 2 Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | -.47776 | -2.937 | 122 | .004 | |
| Pair 3 Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | .35238 | .262 | 122 | .794 | |
| Pair 4 Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 21.8233 | -.481 | 122 | .631 | |
| Pair 5 PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -16.79851 | -8.217 | 122 | .000 | |

Prueba T student

En gramnegativos se observa un aumento de leucocitos con una media de 2.38 ($p=0.004$), neutrófilos de 2.89 ($p=0.0001$), una disminución de linfocitos de 0.56 ($p=0.042$), de plaquetas de 102.68 ($p=0.0001$) y un aumento de PCR de 39.8 ($p=0.0001$). (Fig. 14 y 15) Llama la atención la diferencia marcada entre las plaquetas y la PCR previos a sepsis al momento de la sepsis.

Fig 14. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para Gram negativos

| |
|--------------------|
| Paired Differences |
|--------------------|



| | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean | 95% Confidence Interval of the Difference Lower |
|--|-----------|----------------|-----------------|--|
| Pair 1 Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | -2.38232 | 7.97775 | .80179 | -3.97346 |
| Pair 2 Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | -2.89424 | 6.04712 | .60776 | -4.10032 |
| Pair 3 Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | .56232 | 2.71355 | .27272 | .02111 |
| Pair 4 Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 102.6869 | 237.9427 | 23.9141 | 55.2300 |
| Pair 5 PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -39.83333 | 39.86447 | 4.00653 | -47.78416 |

Prueba T student

Fig 15. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para Gram negativos

| | Paired Differences | t | df | Sig. (2-tailed) |
|--|--------------------|---|----|-----------------|
|--|--------------------|---|----|-----------------|

| | | 95% Confidence Interval of the Difference | | | |
|--------|--|---|--------|----|------|
| | | Upper | | | |
| Pair 1 | Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | -0.79119 | -2.971 | 98 | .004 |
| Pair 2 | Neutrófilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | -1.68817 | -4.762 | 98 | .000 |
| Pair 3 | Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | 1.10353 | 2.062 | 98 | .042 |
| Pair 4 | Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 150.1437 | 4.294 | 98 | .000 |
| Pair 5 | PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -31.88250 | -9.942 | 98 | .000 |

Prueba T student

En hongos se observa un aumento de leucocitos de 0.75, de linfocitos de 0.17, una disminución de neutrófilos de 0.10, disminución de plaquetas de 16.3 y un aumento de PCR de 37.6. Siendo solo el cambio de PCR estadísticamente significativo ($p= 0.0001$) (Fig. 16 y 17)

Fig 16. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para Hongos

14. Paired Samples Test

| | |
|--|--------------------|
| | Paired Differences |
|--|--------------------|

| | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean | 95% Confidence Interval of the Difference |
|--|-----------|----------------|-----------------|---|
| | | | | Lower |
| Pair 1 Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | -.07565 | 6.21838 | 1.29662 | -2.76468 |
| Pair 2 Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | .10348 | 4.86880 | 1.01521 | -2.00195 |
| Pair 3 Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | -.01739 | 2.30463 | .48055 | -1.01399 |
| Pair 4 Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 16.3913 | 248.7108 | 51.8598 | -91.1593 |
| Pair 5 PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -37.64348 | 36.32209 | 7.57368 | -53.35033 |

Prueba T student

Fig 17. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para Hongos

| | Paired Differences | t | df | Sig. (2-tailed) |
|---|---|-------|----|-----------------|
| | 95% Confidence Interval of the Difference | | | |
| | Upper | | | |
| Pair 1 Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | 2.61338 | -.058 | 22 | .954 |

| | | | | | |
|--------|---|-----------|--------|----|------|
| Pair 2 | Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | 2.20890 | .102 | 22 | .920 |
| Pair 3 | Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | .97921 | -.036 | 22 | .971 |
| Pair 4 | Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 123.9419 | .316 | 22 | .755 |
| Pair 5 | PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -21.93663 | -4.970 | 22 | .000 |

Prueba T student

En *Klebsiella spp.* Hay un aumento de 2.2 de leucocitos ($p=0.054$), de 2.8 de neutrófilos ($p=0.002$), una disminución de 0.588 de linfocitos ($p=0.043$), disminución de 143.26 de plaquetas ($p=0.001$) y un aumento importante de PCR de 51.9 ($p=0.0001$) (Fig. 18 y 19) Llama la atención la disminución importante de plaquetas y el aumento de PCR. Siendo mayor en estos que en cualquier otro microorganismo.

Fig 18. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para *Klebsiella spp.*

| | Paired Differences | | | |
|--|--------------------|----------------|------------|--|
| | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval of the Difference Lower |
| Pair 1 Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | -2.20020 | 7.80002 | 1.11429 | -4.44063 |
| Pair 2 Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | -2.80592 | 5.92420 | .84631 | -4.50755 |

| | | | | | |
|--------|--|-----------|----------|---------|-----------|
| Pair 3 | Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | .58816 | 1.98051 | .28293 | .01929 |
| Pair 4 | Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 143.2653 | 280.5419 | 40.0774 | 62.6843 |
| Pair 5 | PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -51.92857 | 42.38039 | 6.05434 | -64.10164 |

Prueba T student

Fig 19. Prueba T de dos muestras entre biomarcadores previos a sepsis y en sepsis en pacientes ingresados a la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con hemocultivo positivo para *Klebsiella spp.*

| | Paired Differences | t | df | Sig. (2-tailed) | |
|--------|---|-----------|--------|-----------------|---|
| | | | | | 95% Confidence Interval of the Difference |
| | | | | | Upper |
| Pair 1 | Leucocitos previos a sepsis - Leucocitos en sepsis | .04022 | -1.975 | 48 | .054 |
| Pair 2 | Neurofilos previos a sepsis - Neutrófilos en sepsis | -1.10429 | -3.315 | 48 | .002 |
| Pair 3 | Linfocitos previos a sepsis - Linfocitos en sepsis | 1.15703 | 2.079 | 48 | .043 |
| Pair 4 | Plaquetas previas a sepsis - Plaquetas en sepsis | 223.8463 | 3.575 | 48 | .001 |
| Pair 5 | PCR previa a sepsis - PCR en sepsis | -39.75550 | -8.577 | 48 | .000 |

Prueba T student

En base a los estudios anteriores realizados en SPSS, se hace una tabla comparativa del comportamiento de los biomarcadores entre *Klebsiella spp.* Y Gram positivos.

Se observa un mayor cambio en todos los biomarcadores en los casos de sepsis ocasionados por *Klebsiella spp.* Siendo los cambios más importantes la disminución de plaquetas, con una media de 143.26, y el aumento de PCR, con una media de 51.92. En comparación a grampositivos en los que los cambios son mínimos, y el aumento de plaquetas no es estadísticamente significativo. (Fig 20.)

Tabla 1. Tabla comparativa entre los cambios de biomarcadores entre pacientes con hemocultivos positivos para *Klebsiella spp.* Y Gram positivos de la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

| | Diferencias | <i>Klebsiella spp.</i> (N=49) | Gram positivos (N=129) |
|-------------|-------------|----------------------------------|---------------------------|
| Leucocitos | Media (DE) | +2.20 (7.8) | +1.66 (6.75) |
| | P | 0.54 | 0.007 |
| Neutrófilos | Media (DE) | +2.80 (5.92) | +1.46(5.53) |
| | P | 0.002 | 0.004 |
| Linfocitos | Media (DE) | -0.588 (1.98) | -0.41(1.74) |
| | P | 0.43 | 0.794 |
| Plaquetas | Media (DE) | -143.26 (280.54) | +7.00 (161.52) |
| | P | 0.001 | 0.631 |
| PCR | Media (DE) | +51.92 (42.38) | +22.12 (29.86) |
| | P | 0.0001 | 0.0001 |
| | | | |

Tabla 2. Tabla comparativa entre los cambios de biomarmarcadores entre pacientes con hemocultivos positivos para Gram positivos, Gram negativos y Hongos de la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

| | Diferencias | Gram positivos (N=123) | Gramnegativos (N=99) | Hongos (N=23) |
|-------------|-------------|---------------------------|-------------------------|------------------|
| Leucocitos | Media (DE) | +1.66 (6.75) | +2.38 (7.97) | +0.07 (6.2) |
| | P | 0.007 | 0.004 | 0.954 |
| Neutrófilos | Media (DE) | +1.46(5.53) | +2.89 (6.04) | -0.10(4.86) |
| | P | 0.004 | 0.0001 | 0.920 |
| Linfocitos | Media (DE) | -0.41(1.74) | -0.56 (2.71) | +0.017(2.30) |
| | P | 0.794 | 0.42 | 0.971 |
| Plaquetas | Media (DE) | +7.00 (161.52) | -102.68 (237.94) | -16.39 (248.71) |
| | P | 0.631 | 0.0001 | 0.755 |
| PCR | Media (DE) | +22.12 (29.86) | +39.83 (39.86) | +37.64 (36.32) |
| | P | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |

En la tabla 2 y en la Fig 20 observamos una comparación del comportamiento de los biomarcadores en Gram positivos, Gram negativos y hongos.

Los cambios estadísticamente significativos en grampositivos fueron un aumento de leucocitos con una media de 1.66 ($p= 0.007$), de neutrófilos con una media de 1.46 ($p= 0.004$) y de PCR con una media de 22.12 ($p= 0.0001$), de los laboratorios basales a los laboratorios en sepsis. En gramnegativos, se observa un mayor aumento de leucocitos, neutrófilos y de PCR, así como una disminución de más de 100 en plaquetas. En hongos, el único cambio estadísticamente significativo, fue un aumento de PCR con una media de 37.6. ($p=0.0001$)

Fig.20 Grafica de picos y valles que muestra los cambios encontrados en biomarcadores en grampositivos en pacientes con hemocultivos positivos atendidos en la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

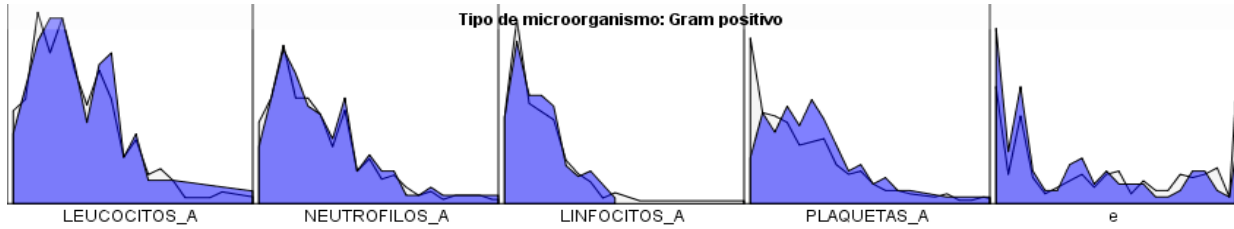


Fig.20 Grafica de picos y valles que muestra los cambios encontrados en biomarcadores en gramnegativos en pacientes con hemocultivos positivos atendidos en la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

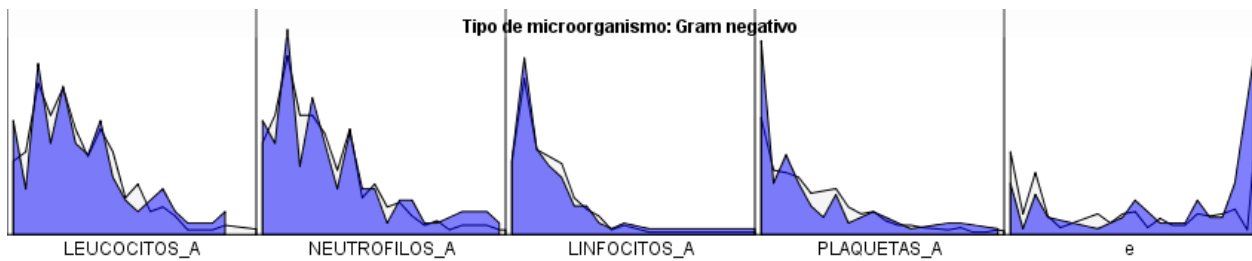


Fig.20 Grafica de picos y valles que muestra los cambios encontrados en biomarcadores en hongos en pacientes con hemocultivos positivos atendidos en la UCIN del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre Enero 2019- Diciembre 2023

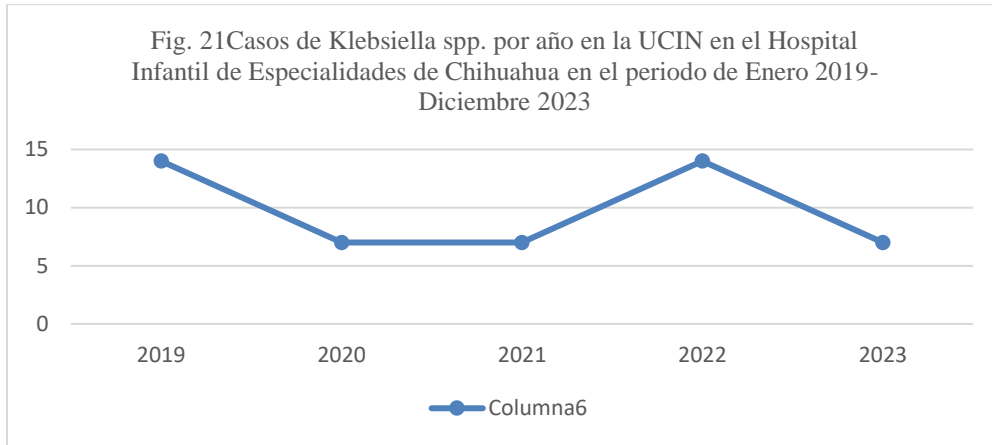


Se realiza una tabla comparativa de los 10 patógenos más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes estudiados, encontrando que el mayor aumento de leucocitos fue dado por *Staphylococcus hominis*. El mayor aumento de neutrófilos fue dado por *Pseudomonas aeruginosa*. Los linfocitos no tienen cambios significativos en ningún grupo. Las plaquetas disminuyen en mayor cantidad en los casos de *Klebsiella spp.* Y la PCR se aumenta en mayor medida por este mismo patógeno. (Tabla 3) Sin embargo, solo los cambios por *Klebsiella spp.* Fueron estadísticamente significativos.

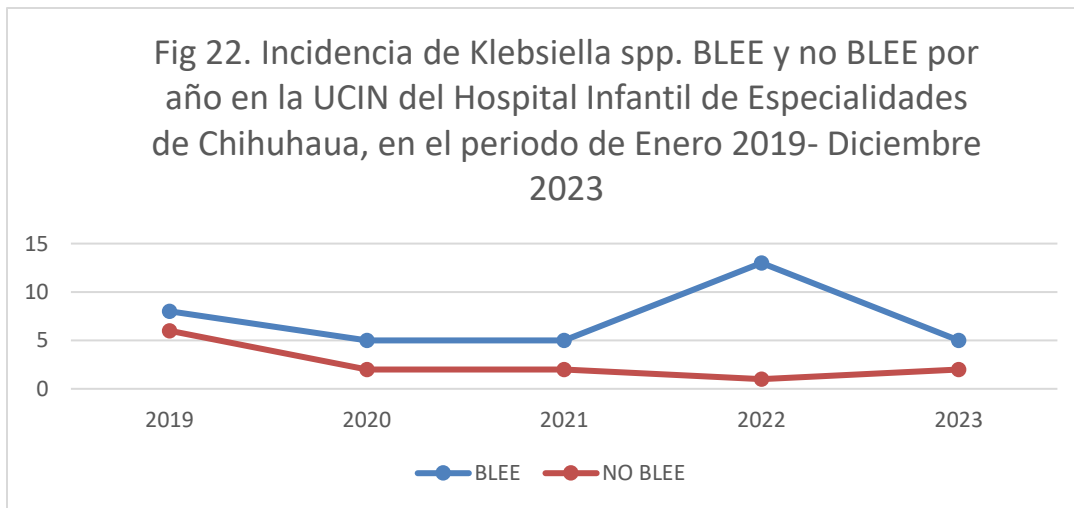
Tabla 3. Tabla comparativa que muestra las diferencias en biomarcadores entre los diez patógenos más frecuentemente aislados en hemocultivos de pacientes ingresados en UCIN en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo de Enero 2019- Diciembre 2023

| | Diferencias | <i>Klebsiella</i> spp. (N=49) | <i>Candida</i> spp. (N=23) | <i>Enterobacter cloacae</i> (N=12) | <i>Enterococcus</i> spp. (N=12) | <i>E. Coli</i> (N=15) | <i>P. aeruginosa</i> (N=11) | <i>S. coagulans</i> negativo (N=25) | <i>S. epidermidis</i> (N=40) | <i>S. haemolyticus</i> (N=10) | <i>S. hominis</i> (N=12) |
|-------------|-------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Leucocitos | Media (DE) | +2.20 (7.8) | +0.07 (6.2) | +3.69 (9.09) | +0.69 (9.34) | +0.098 (4.92) | +4.28 (12.33) | -0.18 (4.82) | +2.37 (7.14) | +2.50 (5.88) | +4.40 (7.17) |
| | P | 0.54 | 0.954 | 0.187 | 0.802 | 0.940 | 0.276 | 0.851 | 0.42 | 0.211 | 0.057 |
| Neutrófilos | Media (DE) | +2.80 (5.92) | -0.10 (4.86) | +4.03 (8.04) | +1.21 (8.58) | +0.86 (4.26) | +5.38 (7.05) | +0.92 (4.00) | +2.05 (5.76) | +1.55 (5.35) | +2.12 (5.12) |
| | P | 0.002 | 0.920 | 0.110 | 0.633 | 0.445 | 0.030 | 0.260 | 0.030 | 0.382 | 0.179 |
| Linfocitos | Media (DE) | -0.588 (1.98) | +0.017 (2.30) | -0.55 (2.18) | -0.41 (1.38) | -0.36 (1.34) | -0.76 (5.81) | -0.91 (1.82) | -0.04 (1.74) | +0.51 (1.02) | +1.33 (1.82) |
| | P | 0.43 | 0.971 | 0.401 | 0.323 | 0.305 | 0.674 | 0.019 | 0.860 | 0.144 | 0.029 |
| Plaquetas | Media (DE) | -143.26 (280.54) | -16.39 (248.71) | -52.16 (143.81) | -109.83 (153.60) | -51.93 (185.09) | -91.72 (261.79) | -1.92 (161.28) | +23.22 (129.80) | +47.04 (102.49) | +13.75 (233.59) |
| | P | 0.001 | 0.755 | 0.235 | 0.030 | 0.296 | 0.272 | 0.953 | 0.265 | 0.181 | 0.835 |
| PCR | Media (DE) | +51.92 (42.38) | +37.64 (36.32) | +25.51 (33.20) | +31.58 (31.03) | +29.58 (37.79) | +25.81 (30.47) | +23.86 (32.73) | +20.70 (29.44) | +22.59 (33.29) | +20.33 (30.49) |
| | P | 0.0001 | 0.0001 | 0.022 | 0.005 | 0.009 | 0.018 | 0.001 | 0.0001 | 0.061 | 0.041 |

Se agrupan los casos de sepsis neonatal por *Klebsiella* spp. en los años estudiados, encontrando una mayor incidencia en los años 2019 y 2022. Los casos de sepsis estudiados, solo fueron con hemocultivo positivo. No se incluyen los casos de *Klebsiella* spp. en urocultivos, cultivos de secreción bronquial, o de LCR. No se observa un patrón lineal ascendente. (Fig.21)



Se estudian los casos de sepsis neonatal con hemocultivo positivo para Klebsiella spp. comparando como ha cambiado la resistencia por año. Se encuentra que en 2019 el 57% de los casos fueron BLEE positivos, en 2020, 2021 y 2023 el 71.4% de los casos fueron BLEE positivos y en 2022 el 92.8% de los casos fueron BLEE positivos. (Fig. 22)





IX Discusión

En el año 2020, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) señaló que la sepsis neonatal emergía como una de las principales causas de mortalidad en recién nacidos, con una tasa de letalidad alarmante del 16%. Este grupo demográfico, los neonatos, se caracteriza por ser particularmente propenso a la sepsis, liderando las estadísticas de muertes asociadas a esta afección.

Es esencial reconocer la variabilidad en los microorganismos causantes de la sepsis neonatal, una variación que no solo se observa entre diferentes poblaciones, sino también entre distintos centros hospitalarios. En términos generales, la sepsis neonatal temprana tiende a asociarse con patógenos como *E. Coli* y el estreptococo hemolítico del grupo B. Por otro lado, en el caso de la sepsis neonatal tardía, se identifican con mayor frecuencia *Staphylococcus aureus*, así como gramnegativos como *Pseudomonas* y *Klebsiella spp.*

Es fundamental reconocer que los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) utilizados en otros grupos de edad demuestran ser insuficientemente sensibles y específicos para el diagnóstico de la sepsis neonatal. Esto subraya la necesidad imperativa de recurrir a otras herramientas de diagnóstico para garantizar un abordaje oportuno de esta afección crítica.

A pesar de que los cultivos sanguíneos siguen siendo considerados el "estándar de oro" para el diagnóstico de la sepsis neonatal, la técnica de obtención y el tiempo necesario para el crecimiento bacteriano pueden ocasionar demoras significativas en el diagnóstico. No obstante, la importancia de un inicio rápido de la terapia antimicrobiana



es crucial, dado que se ha demostrado que la mortalidad aumenta proporcionalmente a cada 30 minutos de retraso en su inicio.

Este estudio se centra particularmente en la *Klebsiella spp.* como agente causal de sepsis neonatal, destacando no solo los múltiples brotes reportados a nivel mundial sino también los desafíos que presenta debido a sus mecanismos de resistencia. Estos desafíos, de hecho, han llevado al cierre de algunas unidades de cuidados intensivos neonatales en diversos lugares.

La investigación abarca el análisis detallado de 246 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante el periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2023. Todos los pacientes tenían un diagnóstico confirmado de sepsis neonatal mediante hemocultivo. De estos, 123 casos fueron ocasionados por grampositivos, 99 por gramnegativos y 23 por hongos. La *Klebsiella spp.* destacó como el microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos, con un total de 49 casos, seguido por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus coagulasa negativo*.

En términos de mortalidad, los gramnegativos, y específicamente *Enterobacter cloacae*, encabezaron la lista, seguidos por *Staphylococcus coagulasa negativo*, dejando a *Klebsiella spp.* en el tercer lugar.

Se realizaron comparaciones detalladas entre los biomarcadores más frecuentemente solicitados en la unidad, evidenciando mayores alteraciones en todos los biomarcadores estudiados en casos de sepsis por *Klebsiella spp.* Se observó una significativa disminución de plaquetas (media de 143.26, $p=0.001$) y un aumento en los niveles de



PCR (media de 51.92, $p=0.0001$). En comparación, los grampositivos también mostraron un aumento notable en PCR, pero con cambios más sutiles, con una media de 22.12 ($p=0.0001$).

Además de las comparaciones entre grampositivos y gramnegativos, también se exploraron las diferencias en el comportamiento de los biomarcadores entre estos y los casos de sepsis por hongos. Los resultados revelaron que la disminución de plaquetas y el aumento de PCR eran los cambios más significativos en los gramnegativos. En este grupo, se observó el mayor aumento de leucocitos (media de 2.38, $p=0.004$), neutrófilos (media de 2.89, $p=0.0001$), y el mayor cambio en linfocitos (con una disminución de 0.56 de los valores basales, $p=0.42$). En cuanto a las plaquetas, se observó la mayor disminución en los gramnegativos, con una reducción de más de 100 plaquetas con respecto a los niveles previos a la sepsis ($p=0.0001$). Similarmente, el mayor aumento de PCR se observó en este grupo, con una media de 39.83 ($p=0.0001$).

Los grampositivos, por otro lado, presentaron aumentos en leucocitos, neutrófilos, plaquetas y PCR, aunque con cambios más sutiles en comparación con los gramnegativos. Los casos de sepsis por hongos mostraron cambios en leucocitos, neutrófilos y linfocitos, pero en una escala aún más sutil. También se observó una disminución de plaquetas, aunque en menor cantidad que en los casos de gramnegativos.

Adicionalmente, se examinó el comportamiento de la sepsis por *Klebsiella spp.* a lo largo de los años, revelando un pico de casos en los años 2019 y 2022. Contrariamente a las expectativas, no se encontró un patrón lineal ascendente en la incidencia a lo largo del



tiempo. De los 49 casos de sepsis con hemocultivo positivo para *Klebsiella spp.*, 35 fueron positivos para betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y 14 fueron negativos. Destacó que anualmente, los casos de *Klebsiella spp.* con betalactamasas de espectro extendido superaron en más del 60% a los casos que no presentaron este mecanismo de resistencia, enfatizando la relevancia de este aspecto en el ámbito clínico.

X Conclusiones

La presente investigación ha revelado hallazgos significativos en relación con la sepsis neonatal causada por *Klebsiella spp.*, destacando diferencias notables en comparación con las infecciones por grampositivos. Entre los aspectos más relevantes, se ha observado una marcada reducción en el recuento de plaquetas, la cual, en la mayoría de los casos, ha sido superior a 100,000 plaquetas, junto con un notable incremento en los niveles de proteína C reactiva (PCR). Estos cambios constituyen indicadores claves en la identificación y caracterización de la sepsis neonatal, subrayando la importancia de la evaluación detallada de los parámetros hematológicos y bioquímicos en el diagnóstico temprano y el manejo clínico de esta entidad.

Es bien conocido que la sepsis neonatal presenta desafíos únicos en su diagnóstico, dado que los neonatos rara vez exhiben los signos y síntomas clínicos típicos observados en pacientes pediátricos o en adultos. En este sentido, el apoyarnos de los exámenes de laboratorio se vuelve crucial para la detección precoz y precisa de la sepsis en esta población vulnerable. No obstante, es importante reconocer que no todos los



biomarcadores se ven afectados de manera uniforme durante la enfermedad, y no todos salen de los rangos de normalidad descritos, lo que enfatiza la necesidad de interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio analizando los cambios que se presentan, sin minimizarlos, y comprendiendo que inclusive nos pueden orientar hacia una etología específica.

Un aspecto llamativo de esta investigación es que en nuestra unidad la mayoría de los casos de sepsis neonatal son causados por gram positivos, como fue lo reportado en la literatura. Sin embargo, hablando de patógenos específicos, *Klebsiella spp.* emerge como el patógeno predominante. A pesar de que no se identificó un aumento lineal en la frecuencia de aislamientos a lo largo del tiempo en el período estudiado, es evidente que *Klebsiella spp.* continúa siendo una causa significativa de sepsis neonatal, lo que subraya la importancia de considerar esta bacteria en el diagnóstico diferencial y en la selección de terapias antimicrobianas adecuadas.

Particularmente preocupante es la alta prevalencia de *Klebsiella spp.* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en nuestra población de neonatos. Este hallazgo plantea interrogantes sobre los factores de riesgo asociados con la colonización por *Klebsiella* BLEE positivo, así como sobre el posible impacto de los regímenes antibióticos previos en la selección y proliferación de cepas resistentes. La presencia de *Klebsiella* BLEE positivo representa un desafío adicional en el manejo clínico de la sepsis neonatal, con potenciales implicaciones en la morbimortalidad y las complicaciones a largo plazo en los pacientes afectados.



En términos de relevancia clínica, los hallazgos de esta investigación tienen importantes implicaciones en la práctica médica. La capacidad para guiar de manera más precisa los tratamientos empíricos, basados en los patrones observados en los exámenes de laboratorio y en las tendencias epidemiológicas locales, puede contribuir significativamente a mejorar los resultados clínicos y a reducir el uso inapropiado de antibióticos. Esta aproximación no solo beneficia la salud individual de los pacientes, al disminuir el riesgo de complicaciones y la duración de la hospitalización, sino que también conlleva beneficios a nivel institucional, al optimizar el uso de recursos y reducir los costos asociados con el tratamiento de la sepsis neonatal.

En resumen, esta investigación resalta la importancia de una evaluación exhaustiva de los parámetros hematológicos y bioquímicos en el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal por *Klebsiella spp.* Los resultados obtenidos proporcionan información valiosa para orientar las prácticas clínicas, promoviendo en última instancia una atención médica más efectiva y personalizada para esta población vulnerable.



XI Recomendaciones

Políticas de uso de antibióticos

- Es fundamental utilizar los recursos identificados como útiles para el diagnóstico de sepsis, como la calculadora de sepsis neonatal temprana o el SOFA neonatal, para evitar el uso innecesario de antibióticos.
- Se sugiere que la antibioticoterapia empírica se dirija a los patógenos más frecuentemente encontrados en nuestro hospital.

Medidas de control de infecciones:

- El lavado de manos continúa siendo una de las medidas más efectivas para reducir la incidencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria. Numerosos estudios han identificado al personal sanitario como el principal vector de múltiples microorganismos. Además, el uso de guantes no estériles proporciona una protección adicional para el paciente. Se recomienda el uso de guantes no estériles nuevos para cada contacto con el paciente, después de un adecuado lavado de manos.
- La manipulación de vías intravenosas también se ha relacionado con un aumento en la colonización. Por lo tanto, se sugiere que la manipulación de las vías se considere un procedimiento estéril.
- Es importante minimizar el uso de vías centrales en la medida de lo posible. En caso de ser necesarias, se deben utilizar por el tiempo establecido como seguro para cada tipo de vía.



- Se propone reducir la rotación del personal para minimizar el riesgo de transmisión de microorganismos.
- Asimismo, se recomienda, en la medida de lo posible, reducir la invasión al paciente, ya que cada procedimiento invasivo aumenta el riesgo de sepsis.

Educación y entrenamiento del personal:

- Programas de educación continua y entrenamiento para el personal médico y de enfermería que aborden la identificación, el manejo y la prevención de la sepsis neonatal.
- Capacitar al personal médico y de enfermería en el uso de técnicas estériles durante la recolección de muestras, con el fin de evitar la contaminación tanto del paciente como de la muestra.

Investigaciones futuras

- Realizar estudios epidemiológicos más amplios acerca de los microorganismos más comunes en nuestra unidad.
- Investigación sobre resistencia de antibióticos en nuestros pacientes y factores de riesgo asociados.
- Identificar que medidas preventivas son las que tienen mayor impacto en disminuir la incidencia de sepsis.
- Evaluar la respuesta a diferentes esquemas antimicrobianos empíricos según los patógenos identificados en nuestra unidad.



Colaboración interdisciplinaria

- Fomentar la colaboración entre diferentes especialidades médicas y equipos de investigación para abordar de manera integral la sepsis neonatal.
- Incluir la colaboración con microbiólogos clínicos, epidemiólogos, infectólogos pediátricos y neonatólogos.



XII Referencias Bibliográficas

Al Dabbagh, M., Alghounaim, M., Almaghrabi, R. H., Dbaibo, G., Ghatasheh, G., Ibrahim, H. M., Aziz, M. A., Hassanien, A., & Mohamed, N. (2023). A Narrative Review of Healthcare-Associated Gram-Negative Infections Among Pediatric Patients in Middle Eastern Countries. En *Infectious Diseases and Therapy* (Vol. 12, Número 5, pp. 1217–1235). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00799-w>

Boscarino, G., Migliorino, R., Carbone, G., Davino, G., Dell'Orto, V. G., Perrone, S., Principi, N., & Esposito, S. (2023). Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. En *Antibiotics* (Vol. 12, Número 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081233>

Cantey, J. B., & Lee, J. H. (2021a). Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. En *Clinics in Perinatology* (Vol. 48, Número 2, pp. 215–227). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012>

Cantey, J. B., & Lee, J. H. (2021b). Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. En *Clinics in Perinatology* (Vol. 48, Número 2, pp. 215–227). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012>

Celeste, G., Domínguez, S., Samudio, G. C., Monzón, R., María Ortiz, L., & Godoy, G. M. (s/f). Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. www.sochinf.cl



Clarissa Deleon, D., Karen Shattuck, D., Jain, S. K., & Deleon, D. (s/f).

Artículo enfermedades infecciosas Biomarcadores de Sepsis Neonatal Divulgación del autor. <http://neoreviews.aappublications.org/en>

Coggins, S. A., & Glaser, K. (s/f). *Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes PRACTICE GAPS.*

<http://publications.aap.org/neoreviews/article-pdf/23/11/738/1387804/neoreviews.052022cmerev00043.pdf>

Consenso Sospecha Sepsis. (s/f).

Fernández-Prada, M., Martínez-Ortega, C., Santos-Simarro, G., Morán-Álvarez, P., Fernández-Verdugo, A., & Costa-Romero, M. (2019). Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: Risk factors and key preventive measures for eradication in record time. *Anales de Pediatría*, 91(1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.021>

Hu, Y., Anes, J., Devineau, S., & Fanning, S. (2021). *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, Reservoirs, Antimicrobial Resistance, Pathogenicity, and Infection: A Hitherto Unrecognized Zoonotic Bacterium. En *Foodborne Pathogens and Disease* (Vol. 18, Número 2, pp. 63–84). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/fpd.2020.2847>

Kurul, Ş., Simons, S. H. P., Ramakers, C. R. B., De Rijke, Y. B., Kornelisse, R. F., Reiss, I. K. M., & Rob Taal, H. (2020). *Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates.* <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03423-2>



Liu, H. H., Zhang, M. W., Guo, J. B., Li, J., & Su, L. (2017). Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Irish Journal of Medical Science*, 186(1), 207–212.

<https://doi.org/10.1007/s11845-016-1457-z>

McCartney, A. L., & Hoyles, L. (2023). The role of Klebsiella populations in preterm infants. *Biochemical Society Transactions*, 51(2), 887–896.

<https://doi.org/10.1042/BST20200325>

Mendoza, L., Osorio, M., Fernández, M., Henao, C., Arias, M., Mendoza, L., Manzano, S., & Varela, A. (2015). Time bacterial growth in blood cultures in neonates. *Revista Chilena de Pediatría*, 86(5), 337–344.

<https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.004>

O'Reilly, D., Murphy, C. A., Drew, R., El-Khuffash, A., Maguire, P. B., Ainle, F. N., & Mc Callion, N. (2022). Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade. En *Pediatric Research* (Vol. 91, Número 2, pp. 359–367).

Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01715-z>

Park, K. H., Park, S. J., Bae, M. H., Jeong, S. H., Jeong, M. H., Lee, N., Han, Y. M., & Byun, S. Y. (2022). Clinical and Laboratory Findings of Nosocomial Sepsis in Extremely Low Birth Weight Infants According to Causative Organisms. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1).

<https://doi.org/10.3390/jcm11010260>

Puello Ávila, A. C., & Cataño Villegas, A. E. (s/f). (No Title). www.revinf.cl



Rallis, D., Giapros, V., Serbis, A., Kosmeri, C., & Baltogianni, M. (2023). Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis. En *Antibiotics* (Vol. 12, Número 3). MDPI.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics12030508>

Rohil, A., Dutta, S., Varma, N., Sachdev, M. S., Bansal, A., & Kumar, P. (2021). Cell-Surface Biomarkers, C-Reactive Protein and Haematological Parameters for Diagnosing Late Onset Sepsis in Pre-term Neonates. *Journal of Tropical Pediatrics*, 00, 1–10. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab016>

Sayed, S. Z., Mahmoud, M. M., Moness, H. M., & Mousa, S. O. (2020). Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe Sepsis: A prospective hospital-based study. En *BMC Pediatrics* (Vol. 20, Número 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02278-4>

Sravya Gude, S., Chowdary Peddi, N., Vuppalapati, S., Venu Gopal, S., Marasandra Ramesh, H., & Sreeya Gude, S. (2022). *Biomarkers of Neonatal Sepsis: From Being Mere Numbers to Becoming Guiding Diagnostics*. <https://doi.org/10.7759/cureus.23215>

Taneja, R., & Batra, P. (2021). Biomarkers as point of care tests (POCT) in neonatal sepsis: A state of science review. En *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* (Vol. 14, Número 3, pp. 331–338). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/NPM-200581>

Wangid, W., & Li, S. H. (2022). Use of common blood parameters for the differential diagnosis of childhood infections. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273236>



Wattal, C., Kler, N., Oberoi, J. K., Fursule, A., Kumar, A., & Thakur, A. (2020). Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. En *Indian Journal of Pediatrics* (Vol. 87, Número 2, pp. 117–121). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03106-z>

Weitkamp, J. H. (2021). The role of biomarkers in suspected neonatal sepsis. En *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 73, Número 2, pp. E391–E393). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa869>

You, T., Zhang, H., Guo, L., Ling, K. R., Hu, X. Y., & Li, L. Q. (2020). Differences in clinical characteristics of early- and late-onset neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420950586>

Zhang, J., Chen, L., Yang, Y., Liu, X., Yuan, Y., Song, S. rong, Zhao, Y., & Mao, J. (2023). Clinical and laboratory findings to differentiate late-onset sepsis caused by Gram-negative vs Gram-positive bacteria among perterm neonates: A retrospective cohort study. En *International Immunopharmacology* (Vol. 116). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109769>

Sola, A., Mir, R., Lemus, L., Fariña D., Ortiz, J., Golmbek, S. (2020). Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN) (Vol 21 No. 8) SIBEN.



Li, B., Zhao, Y., Liu, C., Chen, Z., Zhou, D., (2014). Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae* (Vol 9. pp. 1071- 1081) Future medicine.

<https://doi.org/10.2217/fmb.14.48>

Bravo-Grau, S., Cruz, J. (2015). Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su interpretación (Vol 21, No. 4, pp. 158-164) Revista chilena de radiología.

Margetic S. Inflammation and hemostasis. Biochem Med (Zagreb). 2012;22:49-62. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.006>.

Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. J Intensive Care. 2013;1(1):9. <https://doi.org/10.1186/2052-0492-1-9> eCollection 2013.

S.M. Opal, J. Cohen, Clinical Gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from Gram-negative sepsis? Crit. Care Med. 27 (1999) 1608–1616.

Hornik, C.P.; Benjamin, D.K.; Becker, K.C.; Benjamin, D.K., Jr.; Li, J.; Clark, R.H.; Cohen-Wolkowicz, M.; Smith, P.B. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012, 31, 799–802.

Rodríguez-Weber, M., Lopez- Candiani, C., Arredondo- Garcia, J. (2003) Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. (Vol. 45, no.2). Salud Publica de México.



Ulloa-Ricárdez, A., Salazar-Espino B. (2019) Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Revista Hospital Juárez de México*. 86(3): 110-115

XIII Anexos

Anexo 1 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio, declaro que yo _____ tutor legal, padre o madre de _____

acepto que participe en el protocolo de investigación titulado “Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de *Klebsiella* spp. Vs. grampositivos”.

Entiendo que la finalidad de este estudio es obtener información acerca del comportamiento de la sepsis. Entiendo que es un estudio en el que se obtendrá información a partir del expediente electrónico de mi hijo o persona tutelada y que la información obtenida se resguardará de forma, por lo que no se divulgará ningún tipo de información personal. Se me explicó que durante esta investigación no se solicitarán exámenes de laboratorio o gabinete extras a lo que sea solicitado por los médicos tratantes y que el estudio será de carácter observacional. Estoy de acuerdo en que los datos obtenidos no se me entregarán directamente y que puedan ser utilizados para publicaciones futuras siempre y cuando no se exponga información personal. Comprendo que al participar en este estudio no obtendré ningún beneficio. Se me explicó que puedo negarme a participar en el estudio sin tener consecuencias por ello y que, en caso de aceptar, puedo retirarme del estudio en cualquier



momento.

Nombre y firma del tutor

Lugar y fecha

Anexo 2. Formato para recopilación de datos

Nombre: _____ Sexo : _____ Edad gestacional: _____

Peso al nacimiento: _____ Edad al ingreso: _____ Fecha de toma de hemocultivo: _____

Presencia de comorbilidades: _____

Resultados de exámenes de laboratorio previos a la sepsis

Leucocitos: _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos: ____ Plaquetas _____

PCR: _____

Hemocultivo positivo: Microorganismo: _____ Resistencia: _____

Clinica de sepsis: _____

Resultados de exámenes de laboratorio al momento del hemocultivo

Leucocitos: _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos: ____ Plaquetas _____

PCR: _____

Mortalidad: _____

Anotaciones:



Anexo 3 Carta de autorización de protocolo de investigación

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Comité de Investigación
Oficio: 003-2024
Chihuahua, Chih., a 07 de Febrero del 2024

Asunto: Registro de Tesis

A Quien Corresponda.

Estimada Dra. Fernanda Guevara Zabre

Se ha recibido su Tesis:

“Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal por *Klebsiella pneumoniae* vs. Grampositivos “

Registrada con el Número de CIRP035 por el comité de Investigación.

Sin más por el momento quedamos de usted.

Atentamente

Dra. Luisa Berenise Gamez González
Coordinadora del Comité de Investigación

C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH



Anexo 4. Carta de autorización por comité de ética e investigación

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Comité de Investigación
Oficio: 003-2024
Chihuahua, Chih., a 07 de Febrero del 2024

Asunto: Registro y aprobación de Tesis

Dra. Fernanda Guevara Zabre

Por medio de la presente le informamos que se ha evaluado y revisado por el Comité local de Investigación del Hospital Infantil Especialidades, el protocolo denominado:

Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal por Klebsiella spp. Vs. Grampositivos.

Este cumple con los requerimientos necesarios establecidos por nuestro Comité y ha sido ACEPTADO y registrado con el número CIRP035.

Por lo que le invitamos llevarlo a cabo y le solicitamos que una vez concluido nos haga llegar el informe final con Resultados, Discusión y Recomendaciones a este Comité.

Aprovechamos la ocasión para extender una felicitación a usted y su grupo de Investigación.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

Atentamente

Dra. Luisa Berenise Gamez González
Coordinadora del Comité de Investigación

C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH