



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

TEMA:

“Microorganismos detectados por hemocultivos asociados a supervivencia en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo comprendido entre enero 2014 y julio 2015”

AUTOR (A):

Trujillo Parada Jaime Ricardo
Gonzaga Ramírez Adrián David

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:
MEDICO**

TUTOR:

Dr. Vásquez Cedeño Diego Antonio

**Guayaquil, Ecuador
2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por Jaime Ricardo Trujillo Parada y Adrián David Gonzaga Ramírez, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Médico.

TUTOR (A)

OPONENTE

Dr. Diego Antonio Vásquez
Cedeño

Dr. Roberto Briones Jiménez

**DECANO(A)/
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

**COORDINADOR(A) DE ÁREA
/DOCENTE DE LA CARRERA**

Dr. Gustavo Ramírez Amat

Dr. Diego Vásquez Cedeño

Guayaquil, a los del mes de Octubre del año 2015



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Jaime Ricardo Trujillo Parada

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación “Microorganismos detectados por hemocultivos asociados a supervivencia en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo comprendido entre enero 2014 y julio 2015” previo a la obtención del Título de Médico, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los del mes de Octubre del año 2015

EL AUTOR (A)

Jaime Ricardo Trujillo Parada



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, Jaime Ricardo Trujillo Parada

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: “Microorganismos detectados por hemocultivos asociados a supervivencia en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo comprendido entre enero 2014 y julio 2015” , cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los del mes de Octubre del año 2015

EL (LA) AUTOR(A):

Jaime Ricardo Trujillo Parada



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Adrián David Gonzaga Ramírez

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación “Microorganismos detectados por hemocultivos asociados a supervivencia en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo comprendido entre enero 2014 y julio 2015” previo a la obtención del Título de Médico, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los del mes de Octubre del año 2015

EL AUTOR (A)

Adrián David Gonzaga Ramírez



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Adrián David Gonzaga Ramírez

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: “Microorganismos detectados por hemocultivos asociados a supervivencia en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo comprendido entre enero 2014 y julio 2015” , cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los del mes de Octubre del año 2015

EL (LA) AUTOR(A):

Adrián David Gonzaga Ramírez

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios y a nuestras familias y amigos que nos ayudaron a lo largo de nuestra carrera y en el desarrollo de este trabajo de titulación.

Jaime Ricardo Trujillo Parada
Adrián David Gonzaga Ramírez

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación va dedicado a mi madre, que fue la que me apoyo durante toda mi carrera y nunca perdió la fe en mí.
Va dedicado a mi prometida Rosana, que estuvo conmigo desde muy temprano en mi desarrollo profesional y que gracias a su estímulo y aliento logre ser el hombre que soy.

JAIME RICARDO TRUJILLO PARADA

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mis padres Lorena Ramírez y Milton Gonzaga, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaron. Gracias por darme una carrera para mi futuro, gracias por creer en mí en cada momento de mi vida y cada decisión que he tomado, todo esto se los debo a ustedes.

Mis hermanos, Onella Gonzaga y Sebastián Gonzaga, por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

Para mi familia que siempre creyeron en mí en cada momento y me apoyaron.

Todos mis amigos, por compartir los buenos y malos momentos, estuvieron en toda mi etapa de la universidad, nunca me sentí solo, nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que hasta ahora, seguimos siendo amigos: Ricardo Trujillo, Jorge Pérez, Fernando Almeida y Sofía Cedeño por haberme ayudado a realizar este trabajo.

Finalmente a los maestros en especial a Dr. . Diego Vásquez y aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario, que me ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis

ADRIAN DAVID GONZAGA RAMIREZ

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN
(Se colocan los espacios necesarios)

DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

DR. GUSTAVO RAMÍREZ AMAT
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Dr. Roberto Briones Jiménez
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

CALIFICACIÓN

DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

DR. GUSTAVO RAMÍREZ AMAT
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Dr. Roberto Briones Jiménez
OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

Contenido

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| Objetivo General:..... | 2 |
| Objetivos Específicos: | 2 |
| Hipótesis: | 3 |
| CAPITULO 1: Fundamentos Teóricos | 4 |
| CAPITULO 2: Tratamiento de Sepsis Neonatal..... | 7 |
| CAPITULO 3: Manejo de Sepsis Neonatal en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo..... | 11 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 12 |
| POBLACIÓN Y MUESTRA | 12 |
| VARIABLES..... | 13 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICOS | 13 |
| RESULTADOS | 13 |
| DISCUSION | 20 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 22 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 24 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| TABLA 1 | |
| Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes Fallecidos) ----- | 15 |
| TABLA 2 | |
| Resultados de sensibilidad de antibiogramas: Staphylococcus epidermidis de neonatos fallecidos ----- | 16 |
| TABLA 3 | |
| Resultados de antibiogramas en neonatos fallecidos (bacterias menos comunes) ----- | 17 |
| TABLA 4 | |
| Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes no Fallecidos) ----- | 18 |
| TABLA 5 | |
| Resultados de sensibilidad de antibiogramas: Staphylococcus epidermidis de neonatos no fallecidos ----- | 19 |
| TABLA 6 | |
| Asociación entre hemocultivos y mortalidad ----- | 19 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1

Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes Fallecidos) ----- 15

GRÁFICO 2

Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes no Fallecidos) ----- 17

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo determinar cuál es el microorganismo más frecuente aislado mediante hemocultivos en pacientes diagnosticados con sepsis neonatal y, asociar los hemocultivos con la mortalidad en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital “Teodoro Maldonado Carbo” durante el período enero 2014 hasta el julio del 2015.

Métodos: Se realizó un estudio observacional y descriptivo en 133 pacientes recién nacidos diagnosticados con sepsis y que se les realizaron hemocultivos y antibiogramas de los cuales se identificó a los agentes etiológicos más frecuentes, y también se evaluó el riesgo de mortalidad mediante el odd ratio al asociar esta variable con la variable hemocultivo.

Resultados: De los 133 pacientes con sepsis neonatal, 16 pacientes fallecieron correspondiente al 12% de la muestra, de estos en el 55.6% de hemocultivos positivos se aisló al *Staphylococcus epidermidis* que en todos los antibiogramas presentó resistencia a las penicilinas y gentamicina, el resto de bacterias aisladas tuvieron una resistencia parecida y todos mostraron sensibilidad contra la vancomicina. En el grupo de los pacientes no fallecidos (n=117), la bacteria más frecuente aislada fue el *S. epidermidis*, 44.6% de los cultivos positivos, al igual que en el grupo de fallecidos. En los antibiogramas, esta bacteria presentó resistencia casi en su totalidad frente a las penicilinas y gentamicina.

Conclusiones: La bacteria más frecuente aislada en hemocultivos fue el *S. epidermidis*, este resultado va acorde a lo expuesto en la literatura actual donde se ubica a este estafilococo coagulasa negativo como el germen causante de la sepsis neonatal en Latinoamérica. Los pacientes con hemocultivos positivos tuvieron un riesgo mayor de mortalidad (OR: 2.89). La problemática actual está

en el tratamiento empírico que se da a los neonatos para la sepsis debido a la gran resistencia antibiótica que presenta esta bacteria siendo la más frecuente aislada.

Palabras Claves: Sepsis Neonatal, hemocultivos, mortalidad, Staphylococcus epidermidis, antibiograma, resistencia bacteriana

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the most common organism isolated by blood cultures in patients diagnosed with neonatal sepsis and to associate blood cultures with mortality in patients admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the Hospital "Teodoro Maldonado Carbo" during the period January 2014 to July 2015.

Methods: An observational and descriptive study of 133 newborn patients diagnosed with sepsis and who underwent blood culture and sensitivity of which the most frequent etiological agents were identified, and also the mortality risk was evaluated by the odds ratio to associate this variable with the blood culture variable.

Results: Of the 133 patients with neonatal sepsis, 16 patients died, corresponding to 12% of the sample, in the 55.6% of the positive blood cultures, *Staphylococcus epidermidis* was isolated and in all antibiograms showed resistance to penicillin and gentamicin, the rest isolated bacteria had a similar resistance and all showed sensitivity to vancomycin. In the group of non-dead patients (n = 117), the most common bacteria isolated were *S. epidermidis*, 44.6% of the positive cultures, as in the group of deceased. In the antibiograms, the bacteria showed resistance almost entirely against penicillin and gentamicin.

Conclusions: The most common bacteria isolated from blood cultures was *S. epidermidis*, this result is consistent with what is stated in the current literature where it is located to the coagulase-negative staphylococci germ as the cause of neonatal sepsis in Latin America. Patients with positive blood cultures had a higher mortality risk (OR: 2.89). The current problem is in the empirical treatment given to neonates for sepsis due to the high antibiotic resistance presented by this bacteria being the most frequently isolated.

Keywords: Neonatal sepsis, blood cultures, mortality, Staphylococcus epidermidis, antibiograms, bacterial resistance

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal bacteriana es una condición clínica frecuente en el área de UCIN, actualmente se coloca en la cuarta causa de muerte infantil según datos del INEC de 2014 a razón de 0.45 por cada 1000 nacidos vivos (1, 2).

La sepsis se clasifica en sepsis precoz, la cual se produce hasta dentro de las primeras 72 horas de vida y por lo tanto indica que el origen perinatal como; antecedentes maternos de infección como leucorreas o infecciones de vías urinarias, patologías maternas que lleven a la prematuridad y bajo peso (14), tipo de parto, APGAR bajo entre otras, y la sepsis tardía la que se produce después de las 72 horas de vida y está relacionado más con factores hospitalarios en neonatos ingresados como catéteres de vías centrales o periféricas, o tubos de ventilación asistida (3, 4).

Con el pasar de los tiempos han cambiado los microorganismos más frecuentes detectados por hemocultivos o distintos medios de cultivos, justo por este motivo se han realizado estudios de prevalencia para tomar medidas preventivas según los antecedentes, procedimientos o tratamientos recibidos por la madre (5).

Históricamente las infecciones por *Staphylococcus aureus* junto con la *Escherichia coli* fueron las más frecuentes alrededor de los años 1930, a mitad de siglo XX las bacterias gram negativas pasaron ser la mayoría, casi a finales del siglo pasado el *Streptococcus* β -hemolítico del grupo B (SGB) se mostró como el principal causante de sepsis neonatal. Los últimos estudios realizados tanto en Europa como en Latinoamérica muestran que los estafilococos coagulasa negativo (*Staphylococcus epidermidis* mayormente) son actualmente los gérmenes más frecuentes en esta condición clínica. (6)

El actual descenso de prevalencia del SGB se debe a la quimioprofilaxis que se da a la madre en el periodo de parto. (7)

Es importante identificar las bacterias más frecuentes en los neonatos con sus respectivos antibiogramas para saber la resistencia y sensibilidad frente a ciertos antibióticos a medida que al pasar del tiempo se va produciendo una mayor resistencia a antibióticos por el uso y abuso de los mismos y así, aumentando el riesgo de mortalidad en pacientes infectados.

Según la literatura los hemocultivos son positivos en alrededor del 30% de los casos de sepsis neonatal (8). En nuestro medio se usa como tratamiento profiláctico en pacientes diagnosticados con sepsis neonatal el esquema de Ampicilina asociado a Gentamicina (Una penicilina asociada a un aminoglucósido). De esto nace la necesidad de saber si este esquema es efectivo o no mediante la revisión de antibiogramas de los cultivos que hayan salido positivos, y relacionándolo con el o los agentes que sean encontrados en la mayoría de dichos estudios.

Objetivo General:

- Identificar los microorganismos aislados en hemocultivos más frecuentes relacionados con mortalidad en pacientes con sepsis neonatal.

Objetivos Específicos:

- Cuantificar los pacientes fallecidos y no fallecidos que tuvieron hemocultivos positivos.
- Identificar los microorganismos detectados en los hemocultivos.
- Identificar los antibióticos que presentaron mayor sensibilidad a los microorganismos detectados por hemocultivos.

- Definir el riesgo de mortalidad en caso de presentarse hemocultivo positivo mediante el odd ratio.

Hipótesis:

La bacteria más frecuentemente aislada en hemocultivos son los estafilococos coagulasa negativos con múltiple resistencia a los antibióticos.

CAPITULO 1: Fundamentos Teóricos

Etiología

Existe una gran gama de bacterias que pueden infectar a los neonatos ya sea intrauterinamente, intraparto o en los días subsecuentes a su nacimiento, este o no el paciente hospitalizado (1).

Los agentes etiológicos que afectan mayormente al feto durante su estadía en el útero son las infecciones por rubeola, sífilis, citomegalovirus, varicela y toxoplasma. En un segundo plano tenemos que los microorganismos que afectan intraparto son el virus de la hepatitis B, herpes simple y el HIV debido a que el producto pasa a través del canal de parto infectado. El HIV también puede ser transmitido intraplacentario y por medio de la leche materna pero es más difícil su infección mediante estos mecanismos de transmisión sumando que las embarazadas infectadas reciben tratamiento antirretroviral durante su embarazo para disminuir carga viral. Todos estos agentes virales pueden favorecer a la infección nosocomial (18).

Las bacterias, hongos o cualquier microorganismo que exista en los genitales maternos o en la región inferior del aparato digestivo (recto y ano) pueden conllevar a una infección del neonato. Por mencionar alguno de estos tenemos como mayor frecuencia el estreptococo betahemolítico del grupo B, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis y enterobacterias (1).

Intrahospitalariamente, las infecciones se producen mayoritariamente por estafilococos coagulasa negativos, bacterias las cuales han ido en aumento hasta en la actualidad ser las más aisladas en hemocultivos dejando atrás al SGB, gracias a esto en parte a la profilaxis que reciben las madres previo al parto. Otras bacterias conocidas que infectan a los pacientes ingresados son la

Escherichia coli, Salmonella coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas y enterobacterias. (6)

Clasificación

Las infecciones neonatales se pueden clasificar según la edad de comienzo en:

Infecciones de comienzo precoz:

Se producen desde el nacimiento hasta los 7 primeros días de vida, por lo general se desarrollan antes de las 72 horas, están relacionadas a complicaciones del embarazo y a prematuridad y tienen como agente causal microorganismos del tracto genital de la madre. Su cuadro clínico se da en todo el organismo del niño.

Infecciones de comienzo tardío:

Estas se dan desde los 7 hasta los 30 días de nacido, no se relacionan con factores maternos pero pueden ser causados por la prematuridad del recién nacido, los microorganismos que la causan provienen al igual que en las de comienzo precoz del aparato genitourinario materno y también de su entorno. Gérmenes a los que está expuesto el paciente cuando es ingresado o se le realizan procedimientos invasivos. Las manifestaciones clínicas pueden ser focales o multiorgánicas. (1, 17)

Cuadro Clínico

Los recién nacidos con sepsis pueden tener un cuadro clínico focal o inespecífico, entre los signos que apuntan hacia una infección bacteriana grave tenemos: convulsiones, taquipnea, tiraje intercostal, crepitantes, cianosis, aleteo nasal, quejido respiratorio, fontanela sobresaliente, otorrea, fiebre, letargo, inconsciencia, disminución de los movimientos, incapacidad para

alimentarse o para aferrarse a la mama, ausencia de succión y disminución de llenado capilar. Ante un cuadro de esta magnitud es necesaria la intervención rápida de los médicos para establecer un tratamiento empírico. (19)

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha por los datos clínicos del paciente y por los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. Los datos de laboratorio como hemograma completo pueden arrojar datos que infieran a sepsis neonatal como leucocitosis, predominio de neutrófilos, etc. pero sin embargo no son decisivos en el diagnóstico.

El péptido c reactivo y la procalcitonina no son marcadores exactos de sepsis neonatal. (16)

Se confirma el diagnóstico con hemocultivos, cultivos de orina o de secreciones bronquiales, estos exámenes se deben realizar lo más pronto posible para instaurar un tratamiento antibiótico específico para el agente causal, evitando así la resistencia bacteriana al usar fármacos innecesarios (15).

CAPITULO 2: Tratamiento de Sepsis Neonatal

Para hablar del tratamiento de los pacientes con sepsis neonatal, primero tenemos que tener en claro ciertos puntos que de acuerdo a esto se basa la elección correcta de los antibióticos, entre los puntos tenemos: la epidemiología, vía de administración, dosificación, defensas del huésped, características del germen entre otras (22).

Al momento que se reciben los hemocultivos y se logra identificar el microorganismo causante con su debido antibiograma, se procede aplicar el antibiótico de acuerdo a la sensibilidad que tenga el patógeno a dicho fármaco, esto ayuda a que existe una disminución en la resistencia bacteriana, efectos adversos y los costos. De preferencia se debe comenzar con monoterapia para evitar resistencia al fármaco (20).

La dosis de ampicilina (50mg/kg) se administra cada 12 horas en la primera semana de nacido y cada 8 horas durante la segunda y tercera semana de vida.

El tratamiento para las infecciones en pacientes de unidad de cuidados intensivos debe ser de amplio espectro, debe cubrir patógenos Gram positivos y Gram negativos. Siempre debe de buscar los microorganismos con los hemocultivos para una mejor respuesta terapéutica, pero en general, las bacterias más frecuentes suelen ser *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Enterococo*, *S. aureus* y *S. epidermidis*. En este caso el tratamiento empírico se puede realizar conociendo la epidemiología como también la sensibilidad de los fármacos hasta tener una respuesta en los hemocultivos. Las infecciones causadas por patógenos resistentes, así como el uso inadecuado de antibióticos; esto se relaciona a un mal pronóstico, alta tasa de mortalidad, mayor estadía en las áreas de cuidados críticos y la necesidad de usar ventilación mecánica, entre otras. El comienzo del tratamiento debe ser rápido por la respuesta del antibiótico varia si se da el fármaco con un inicio precoz vs

un inicio tardío. Para elegir el fármaco correcto y empezar la terapia empírica esto se debe a un buen estudio de la epidemiología local y conocer la resistencia o sensibilidad de las bacterias (22).

Datos encontrados por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, los principales patógenos encontrados en Unidades críticas en Colombia son *E. coli* (9-11%), *K. pneumoniae* (8-10%), *S. epidermidis* (8-11%), *S. aureus* (7-14%) y *A. baumannii* (5-8%), en diferentes hospitales de España, hubo un Predominio de patógenos Gram positivos, *S. epidermidis* (42%), detección de un número importante de *Candida spp* (12%) y aislamiento en el 29.5% de los casos de gérmenes Gram negativos, predominantemente de origen entérico (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc.) estos resultados son en hospitales de 3 nivel (21).

Los antibióticos de uso en infecciones nosocomiales a nivel neonatal son a los B-lactámicos tipo cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), piperacilina-tazobactam, carbapenems, vancomicina y aminoglucósidos. Las cefalosporinas de tercera generación no están indicadas para el tratamiento por la probabilidad de inducción de B-lactamasas. Se debe ver cobertura para hongos, por existir morbi-mortalidad en pacientes neonatales, sobre todo en pretérminos o pretérminos extremo. Esto es debido al uso de nutrición parenteral, catéteres centrales, antibióticos previos y ventilación mecánica (22).

Se procede a dar las dosificaciones de los antibióticos más utilizados en neonatología:

Ampicilina dosis 25-50 mg/kg en intervalos de 8 o a 12 horas, pertenece al grupo de las aminopenicilinas siendo el principal del grupo, son bactericidas

contra Gram positivos y Gram negativos, entre estos grupos tenemos muchas cepas de neumococos, H. influenzae y el grupo viridans muestra alto porcentaje de resistencia al fármaco, los enterococos muestran sensibilidad al fármaco. Las principales indicaciones terapéuticas son en infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis, otitis media, infecciones de vías urinarias no complicadas que por lo general son por E. coli o enterococos, meningitis aguda en niños por S. pneumoniae o N. meningitidis pero no está indicado como fármaco único. En las reacciones adversas lo más frecuente es que exista alergia al medicamento, siendo esta la reacción más frecuente, en las manifestaciones tenemos erupción maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. En la actualidad por el uso discriminado de este fármaco, presenta alta resistencia al fármaco los microorganismos por lo que se opta por terapia combinada o un diferente esquema terapéutico (20, 23).

Gentamicina dosis de 4 mg/kg peso en intervalos de 24 horas Amikacina dosis de 15 mg/kg peso en intervalos de 24 horas, pertenecen a la familia de los aminoglucósido, se los usa para tratar algunos tipos de infecciones por bacilos Gram negativos como por ejemplo, Citrobacter freundii, Enterobacter, E. coli, proteus mirabilis, P aeruginosa entre otras. las principales indicaciones terapéuticas tenemos , infecciones urinarias por lo general no son indicadas en este tipo de patologías pero una dosis intramuscular de gentamicina es eficaz en un 90% la razón se debe a su nefrotoxicidad, neumonía por lo general no se utiliza en este tipo de patologías pero suelen asociar con otro antibiótico para tratamiento empírico en un patógeno multiresistente pero en la actualidad los aminoglucósido no son de elección, meningitis en la actualidad se reemplazó por cefalosporinas de tercera generación excepto cuando es resistente por ejemplo en especies de pseudomonas por lo que se puede administrar aminoglucósido 5 mg intratecales directos de gentamicina. Efectos adversos

tenemos entre los más importantes la nefrotoxicosis y ototoxicosis irreversibles, por lo que se debe realizar estudio del perfil renal para poder usar estos medicamentos (20, 23).

Vancomicina: dosis de 10 a 15 mg/kg en intervalos de 6 o 8 horas, es un glucopeptido tricíclico complejo y es producido por *Streptococcus orientalis*, es efectivo contra bacterias Gram positivas siendo el *S. aureus* y *epidermidis* las que lo encabezan. Estudios demuestran que es sensible a cepas meticilino resistentes; *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *estreptococo viridans* son muy sensibles a este fármaco. Cualquier especie de bacilos Gram negativos y micobacterias son resistentes al antibiótico. Las diferentes aplicaciones terapéuticas son endocarditis por *S. viridans*, meningitis, colitis pseudomembranosa (aunque se prefiere metronidazol), y para patologías causadas por estafilococos resistentes a meticilinas (neumonía, empiema, osteomielitis y abscesos de tejidos blandos). Se puede usar en pacientes alérgicos a las penicilinas y cefalosporinas. Entre las reacciones o efectos adversos tenemos las maculas cutáneas y la anafilaxia. Es poco infrecuente la flebitis y dolor en el sitio de la inyección, suele darse fiebre, escalofríos erupciones, urticarias, hiperemia facial, taquicardia e hipotensión. Suele ocurrir un fenómeno denominado "hombre rojo" que no se trata de reacción alérgica más bien es un efecto adverso directo de la vancomicina en las células cebadas que esto da lugar a una liberación de histamina. Puede existir disfunción auditiva después de la aplicación del fármaco pero no es permanente, se da por altas dosis del antibiótico (20, 23).

CAPITULO 3: Manejo de Sepsis Neonatal en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo

En el Área de UCIN a los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal se les envía muestra de hemocultivo al laboratorio precozmente para identificar la bacteria y revisar a que droga es susceptible, este proceso demora y los hemocultivos se reportan si son negativos hasta el quinto día de que no exista crecimiento bacteriano, se realizan pruebas de laboratorio para conocer el estado de infección, si leucocitos están elevados, si existe anemia, o cualquier otro factor que pueda empeorar el cuadro clínico, se envían muestras de heces con el objetivo de identificar sangre oculta. Mientras se espera los resultados de estos exámenes se da profilaxis antibiótica empírica con el objetivo de destruir las bacterias más comunes con fármacos que no causen mayor daño al organismo inmaduro de los niños, tomando en cuenta que la mayoría de estos casos se trata de recién nacidos con bajo peso, prematuros, que vengan con alguna complicación intraparto, etc.

El esquema básico que se usa es de Ampicilina asociada con un inhibidor de la betalactamasa + Gentamicina, en algunos pacientes se rota la gentamicina por otro aminoglucósido que es la Amikacina. Si los resultados de los hemocultivos muestran crecimiento bacteriano y el antibiograma resulta que es resistente al tratamiento actual se rota de antibióticos al que sea sensible el microorganismo aislado.

En el caso de que el paciente no este respondiendo a los antibióticos, y los hemocultivos salgan negativos se rota a otros antibióticos que puedan tener el efecto deseado, primero a cefalosporinas y luego a vancomicina asociada a un carbapenemico (Meropenem o Imipenem) ya que estos últimos en la actualidad presentan mayor eficacia en sepsis. Se evalúa función renal del paciente cuando

se usa la vancomicina. Se suspenden los antibióticos cuando se ha demostrado pasar la etapa de sepsis y el paciente puede ser dado de alta del área de cuidados críticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un trabajo retrospectivo observacional donde estudiaron las historias clínicas, mediante el sistema AS-400, de 198 pacientes diagnosticados con sepsis neonatal durante el periodo 2014 – 2015 en el área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional del IESS “Teodoro Maldonado Carbo”.

Criterios de inclusión: pacientes con sepsis neonatal con hemocultivos y antibiogramas reportados en sistema, pacientes con sepsis neonatal en los que se reporte supervivencia en las historias clínicas.

Criterios de exclusión: pacientes con sepsis neonatal que hayan sido transferidos o sus historias clínicas no indiquen supervivencia, con hemocultivos no reportados o no pedidos.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se tomó como universo los 198 pacientes diagnosticados con sepsis neonatal que fueron atendidos en el área de UCIN del Hospital Regional del IESS

“Teodoro Maldonado Carbo” en el período 2014 – 2015, se obtuvo como muestra 133 recién nacidos que fueron seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión.

VARIABLES

Las variables como hemocultivos, microorganismos aislados, antibiogramas y supervivencia usadas en nuestro estudio se expresarán en números y porcentajes. (Variables cuantitativas).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para el análisis estadístico descriptivo usamos frecuencia y porcentaje.

Se utilizó en la ejecución y valoración cuantitativa de las variables estudiadas el método Odds Ratio (OR).

RESULTADOS

De 133 pacientes diagnosticados con sepsis neonatal, se encontró que 16 pacientes fallecieron por sepsis neonatal, de los cuales 9 presentaron hemocultivos positivos. De estos pacientes hubieron 5 cultivos, en donde se

aisló *Staphylococcus epidermidis* siendo la bacteria más frecuente (55.6%), seguida de *Escherichia coli* (22.2%) y por último *Streptococcus agalactiae* (11.1%) y *Burkholderia cepacia* (11.1%), gráfico 1, tabla 1.

En los antibiogramas de estos hemocultivos de pacientes fallecidos se encontró que el *S. epidermidis* mostró resistencia a las penicilinas y la gentamicina en todos los reportes y que a su vez mostró sensibilidad a los antimicrobianos siguientes; vancomicina, linezolid, moxifloxacina, tetraciclina y synercid, tabla 2. El resto de bacterias encontradas fue resistente en general a la ampicilina y gentamicina, mostrando sensibilidad a distintos fármacos, tabla 3.

Los 117 pacientes que no fallecieron, se reportaron 36 hemocultivos positivos, se detectó que el *Staphylococcus epidermidis* en 16 de estos, al igual que en el grupo de pacientes fallecidos fue la bacteria aislada más frecuente (44.5%), el otro 39.1% se distribuyó entre especies de la familia del *Staphylococcus* (*S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. warneri*), gráfico 2, tabla 4.

Los antibiogramas realizados del grupo de no fallecidos frente al *Staphylococcus epidermidis* mostraron resultados parecidos al grupo de fallecidos, mostrando una gran resistencia en casi en su totalidad frente a las penicilinas y gentamicina y, una sensibilidad en el 100% de antibiogramas a la linezolid, moxifloxacino, synercid y vancomicina.

En la tabla 6 se confrontó los hemocultivos con la mortalidad con el fin de evaluar el Odds Ratio entre estas variables. Se encontró que según este análisis estadístico el valor de OR fue de 2.89

Gráfico 1. Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes Fallecidos)

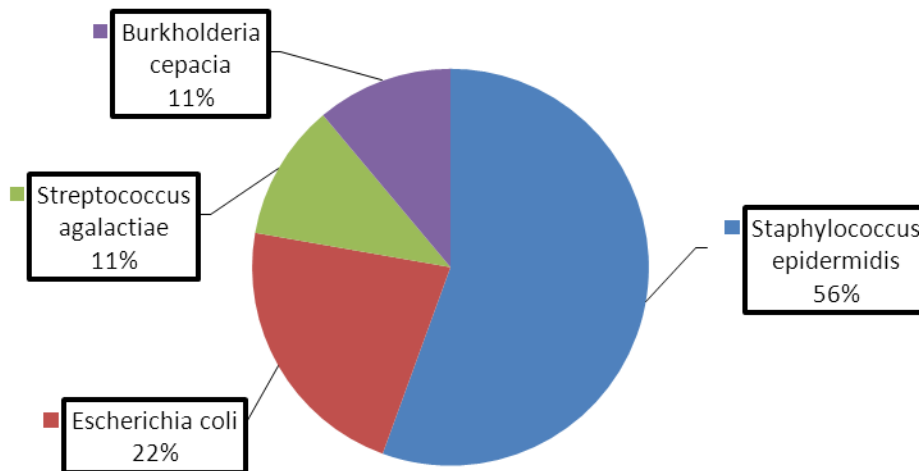


Tabla 1. Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes Fallecidos)

| Microorganismo | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------|------------|----------------|
| Staphylococcus epidermidis | 5 | 55.6 |
| Escherichia coli | 2 | 22.2 |
| Streptococcus agalactiae | 1 | 11.1 |
| Burkholderia cepacia | 1 | 11.1 |
| TOTAL | 9 | 100 |

Fuente: Hospital Regional del IESS "Teodoro Maldonado Carbo"

Tabla 2. Resultados de sensibilidad de antibiogramas: Staphylococcus epidermidis de neonatos fallecidos

| Antibióticos | Frecuencia | Porcentaje (%) | Antibióticos | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------|------------|----------------|--------------------|------------|----------------|
| Linezolida | 5 | 100% | Eritromicina | 2 | 40% |
| Moxifloxacin | 5 | 100% | Trimethoprim-sulfa | 2 | 40% |
| Synercid | 5 | 100% | Amox/a clav | 0 | 0% |
| Tetraciclina | 5 | 100% | Ampicilina + sulba | 0 | 0% |
| Vancomicina | 5 | 100% | Ceftriaxona | 0 | 0% |
| Levofloxacin | 3 | 60% | Ampicilina | 0 | 0% |
| Rifampicina | 3 | 60% | Gentamicina | 0 | 0% |
| Ciprofloxacina | 2 | 40% | Oxacilina | 0 | 0% |
| Clindamicina | 2 | 40% | Penicilina | 0 | 0% |

Fuente: Hospital Regional del IESS "Teodoro Maldonado Carbo"

Tabla 3. Resultados de antibiogramas en neonatos fallecidos (bacterias menos comunes)

| Microorganismo | Resistente | Sensible |
|---------------------------|---|---------------------------------------|
| Escherichia coli | Ampicilina, Gentamicina, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Levofloxacina | Imipenem |
| Streptococcus agalactiae | Ampicilina, Gentamicina, Ceftriaxona | Levofloxacina, Vancomicina, Linezolid |
| Burkholderia cepacia (P.) | Ampicilina, Levofloxacina | TRIMETHOPRIM-SULFA |

Fuente: Hospital Regional del IESS "Teodoro Maldonado Carbo"

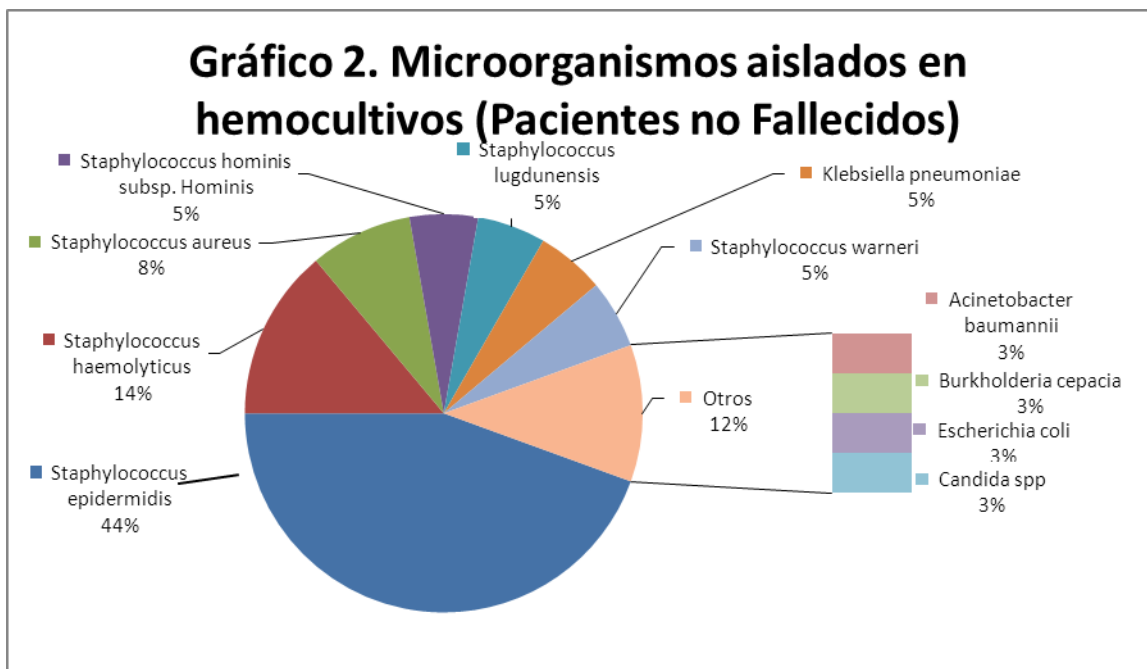


Tabla 4. Microorganismos aislados en hemocultivos (Pacientes no Fallecidos)

| Microorganismo | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---------------------------------------|------------|----------------|
| Staphylococcus epidermidis | 16 | 44.5 |
| Staphylococcus haemolyticus | 5 | 13.9 |
| Staphylococcus aureus | 3 | 8.4 |
| Staphylococcus hominis subsp. Hominis | 2 | 5.6 |
| Staphylococcus lugdunensis | 2 | 5.6 |
| Staphylococcus warneri | 2 | 5.6 |
| Klebsiella pneumoniae | 2 | 5.6 |
| Acinetobacter baumannii/haemolyticus | 1 | 2.7 |
| Burkholderia cepacia | 1 | 2.7 |
| Escherichia coli | 1 | 2.7 |
| Candida spp | 1 | 2.7 |
| TOTAL | 36 | 100 |

Fuente: Hospital Regional del IESS "Teodoro Maldonado Carbo"

Tabla 5. Resultados de sensibilidad de antibiogramas: Staphylococcus epidermidis de neonatos no fallecidos

| Antibióticos | Frecuencia | Porcentaje (%) | Antibióticos | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------|------------|----------------|--------------------|------------|----------------|
| Linezolid | 16 | 100% | Clindamicina | 5 | 31% |
| Moxifloxacin | 16 | 100% | Eritromicina | 5 | 31% |
| Synercid | 16 | 100% | Oxacilina | 1 | 6% |
| Vancomicina | 16 | 100% | Amox/a clav | 1 | 6% |
| Tetraciclina | 15 | 93% | Ampicilina + sulba | 1 | 6% |
| Rifampicina | 10 | 62% | Ceftriaxona | 1 | 6% |
| Levofloxacin | 9 | 56% | Gentamicina | 1 | 6% |
| Trimethoprim-sulfa | 6 | 37% | Ampicilina | 0 | 0% |
| Ciprofloxacina | 6 | 37% | Penicilina | 0 | 0% |

Fuente: Hospital Regional del IESS "Teodoro Maldonado Carbo"

Tabla 6. Asociación entre hemocultivos y mortalidad

| | Fallecidos | No Fallecidos |
|----------------------|------------|---------------|
| Hemocultivo positivo | 9 | 36 |
| Hemocultivo negativo | 7 | 81 |
| | 16 | 117 |

DISCUSION

La bacteria aislada en hemocultivos más frecuente fue el *Staphylococcus epidermidis* tanto en pacientes fallecidos como en no fallecidos, el *S. epidermidis* pertenece al grupo de los estafilococos coagulasa negativo se encuentra mayormente en la piel de los humanos. En el caso de los neonatos, ya al primer día de nacido en el 84% de los sanos, su piel ya ha sido colonizada (9).

El *Staphylococcus epidermidis* es un germen que se relaciona con método de parto, siendo más frecuente en las cesáreas segmentarias, también se relaciona con los dispositivos médicos usados como vías periféricas y centrales, con métodos invasivos usados en los neonatos como los tubos endotraqueales y pacientes conectados a respiración mecánica asistida(10)(11).

Nuestro estudio no se enfocó en estos antecedentes, ni en antecedentes perinatales o maternos, ya que han sido bien descritos en la literatura y en nuestro país como un factor de riesgo para esta bacteria especialmente. El trabajo más bien se orientó a demostrar el riesgo de mortalidad según el agente microbiano y cuál fue el más frecuente encontrado.

A nivel de Latinoamérica es muy frecuente aislar al estafilococo *epidermidis* en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal, en un estudio en Lima se encontró que este agente fue el más frecuente en los cultivos realizados en el área de UCIN, y los antibiogramas mostraron una resistencia del 100% a la ampicilina y una sensibilidad relativa a las cefalosporinas y la gentamicina (15). La Vancomicina fue el antibiótico que presentó mayor eficacia en los hemocultivos

En este estudio se pudo demostrar que el esquema antibiótico recomendado de una penicilina asociada a un gentamicina no es efectivo a esta bacteria debido a que todos los antibiogramas demostraron resistencia a este tipo de fármacos y también mostraron resistencia casi en su totalidad a las cefalosporinas. A su vez los mismos antibiogramas demostraron sensibilidad a linezolid, vancomicina, moxifloxacin, tetraciclina, synercid.

En el área donde se realizó el estudio tienden a rotar el aminoglucósido, por amikacina, pero en los antibiogramas no se reporta sensibilidad frente a esta droga dejando en duda el efecto beneficioso de este fármaco en específico, la eritromicina mostro una efectividad moderada pero nunca fue usada por los galenos.

Los neonatos que sobrevivieron gracias a la rotación de fármacos por alguno de mayor potencia y por presentar sensibilidad según los hemocultivos(13).

La rotación de fármacos es importante para la supervivencia de los neonatos sin embargo se necesita de tiempo para que lleguen los resultados de hemocultivos y los antibiogramas sin mencionar que en ciertas ocasiones se encuentran problemas en el área de laboratorio por la falta de reactivos o porque las muestras son muy pobres(13).

Otra problemática es que los hemocultivos solamente son positivos alrededor del 30% según dicta la literatura médica, haciendo más arduo el trabajo de los neonatólogos en el momento de rotar antibióticos por no saber contra que bacteria o agente se están enfrentando con certeza en el área de cuidados críticos.

El diagnóstico y la terapéutica temprana de los neonatos con sepsis es primordial para prevenir comorbilidades, el uso de antibióticos sin existir

evidencia verdadera de sepsis puede dar lugar a agravar el problema actual de multidrogorresistencia bacteriana y así haciendo más difícil el tratamiento de bacterias que responderían más fácilmente a los antibióticos empíricos dados como profilaxis según las diferentes patologías(12).

Una de las dificultades de este estudio fue en que se tomó la muestra de pacientes diagnosticados de sepsis neonatal por los pediatras neonatólogos del hospital sometiéndose a sus criterios médicos y no, bajo el de los autores de este estudio. Pudiendo de esta manera afectar la muestra y encasillar a algún paciente con sepsis cuando en realidad no padeció de ésta y así afectando los resultados.

Por ultimo cabe mencionar que el grupo de muestra disminuyo 65 pacientes debido a que estos últimos no tenían reportado en el sistema AS-400 hemocultivos a pesar de que los galenos si los solicitaron por motivos desconocidos, habiendo reducido las posibilidades de realizar un estudio mas amplio.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En nuestro medio sigue siendo el *S. epidermidis* el principal causante de sepsis neonatal, y su resistencia antibiótica es un problema de actualidad debido a que vivimos en una era de abuso de estos fármacos. Las terapias profilácticas de ampicilina asociada a gentamicina no son efectivas cuando se enfrenta a esta bacteria, pudiendo ser un factor decisivo para incrementar el riesgo de mortalidad por el prolongado lapso de tiempo hasta que lleguen los resultados de hemocultivo y antibiograma y se pueda rotar de fármacos.

Recomendamos realizar estudios de antibiogramas incluyendo a la amikacina. Se dé un diagnóstico certero de sepsis neonatal antes de implementar antibióticos que fuesen innecesarios aumentando la tasa de resistencia bacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Stoil Barbara. Infecciones del recién nacido. En: . Nelson Tratado de Pediatría. 19ed. Espana. Elsevier; 2013. P 659-679.
- (2) INEC, Estadísticas socio demográficas, Principales causas de mortalidad infantil. Ecuador 2014, Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-defunciones/>
- (3) Tapia JL, Reichhard C, Saldias M, Abarzua F, Perez M, Gonzalez A et al. Sepsis neonatan en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chil Infect 2007; 24 (2); 111-116.
- (4) Saltigeral P, Valenzuela A, Avendano E, Plascencia S, Martinez D. Agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardia: una revisión de diez anos en el “Hospital Infantil Privado”. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. 2007. 20 (80); 99-105.
- (5) Tapia-Rombo, C. A., Cortés-Sauza, J., Saucedo-Zavala, V. J., & Cuevas-Urióstegui, M. L. Posibles factores de riesgo que influyen en la mortalidad por sepsis neonatal. Gac Med Mex. 2006. 142(4), 283-289.
- (6) Bizzarro, M. J., Raskind, C., Baltimore, R. S., & Gallagher, P. G. (2005). Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. Pediatrics, 116(3), 595-602.
- (7) Bizzarro, M. J., Dembry, L. M., Baltimore, R. S., & Gallagher, P. G. (2008). Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatrics, 121(4), 689-696.
- (8) Ramírez Sandoval, M. D. L. P., Macías Parra, M., & Lazcano Ramírez, F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. salud pública de México. 2007. 49(6), 391-393.
- (9) Nelson, A., Hultenby, K., Hell, É., Riedel, H. M., Brismar, H., Flock, J. I., ... & Marchini, G. (2009). Staphylococcus epidermidis isolated from newborn infants express pilus-like structures and are inhibited by the cathelicidin-derived antimicrobial peptide LL37. Pediatric research, 66(2), 174-178.
- (10) Karsten Becker, Christine Heilmann, Georg Peters

Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Münster, Germany(2014). Coagulase-Negative Staphylococci. Clin. Microbiol. Rev. October 2014 vol. 27 no. 4 870-926.

(11) Kari A. Simonsen, Early-Onset Neonatal Sepsis. Clin. Microbiol reviews , 2014, 27(1):21

(12) ECHEVARRIA ZARATE, Juan y IGLESIAS QUILCA, David. Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. Rev Med Hered. 2003, vol.14, n.4, pp. 195-203.

(13) Alvarez Varela, Estrella. Rotación de antibióticos: una estrategia para paliar la resistenciaRevista CENIC. Ciencias Biológicas 2006, 37

(14) Fernández Díaz, N., Duque de Estrada Riverón, J., & Díaz Cuéllar, F. (2010). Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. Revista Cubana de Pediatría, 82(2), 0-0.

(15) Shimabuku, R., Velásquez, P., Yábar, J., Zerpa, R., Arribasplata, G., Fernández, S., ... & Olivares, N. (2004, March). Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. In Anales de la Facultad de Medicina (Vol. 65, No. 1, pp. 19-24). UNMSM. Facultad de Medicina.

(16) Boo, N. Y., Azlina, A. N., & Rohana, J. (2008). Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. Singapore medical journal, 49(3), 204.

(17) Haque, K. N. (2005). Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatric Critical care medicine, 6(3), S45-S49.

(18) Guía de prevención y control de la transmisión MATERNO INFANTIL DEL VIH Y SÍFILIS CONGÉNITA, Y DE ATENCIÓN INTEGRAL DE NIÑOS/AS CON VIH/SIDA. Ministerio de Salud Publica 2012

(19) Vergnano, S., Sharland, M., Kazembe, P., Mwansambo, C., & Heath, P. T. (2005). Neonatal sepsis: an international perspective. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 90(3), F220-FF224.

(20) César Augusto Gaitán Sánchez, Germán Camacho Moreno. Sepsis neonatal. CCAP Volumen 13 Número 2. INP y UNAM. Facultad de Medicina

(21) López Sastre JB MD, Coto Cotallo GD MD, Fernández Colomer B MD. Analisis epidemiologico de la sepsis neonatal de transmision nosocomial. Hospital Central de Asturias. J. perinatal medicine

(22) Dr. Wilfrido Coronell, Dr. Carlos Pérez, Dr. Carlos Guerrero, Dr. Hernando Bustamante. Sepsis neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXIII Núm. 90)(oct- dic 2009)

(23) Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. ED McGraw-Hill Interamericana undecima edicion. seccion VII pag.1127