



REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA

TÍTULO: Sepsis asociada a la asistencia sanitaria en el recién nacido bajo peso. Indicadores epidemiológicos.

AUTOR: Dr. Alberto Josué Ortega Agustino.

2019.

**REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA**



TÍTULO: Sepsis asociada a la asistencia sanitaria en el recién nacido bajo peso.
Indicadores epidemiológicos.

AUTOR: Dr. Alberto Josué Ortega Agustino.

TUTOR: MsC.Dra. Taitimí Rodríguez Castro.
Especialista de 1er grado en MGI y Neonatología.
Máster en Atención Integral al niño.
Profesor Asistente

CIEGO DE ÁVILA, 2019.

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA

TÍTULO: Sepsis asociada a la asistencia sanitaria en el recién nacido bajo peso. Indicadores epidemiológicos.

TESIS EN OPCIÓN AL TÍTULO DE: Especialista de Primer Grado en Neonatología

AUTOR: Dr. Alberto Josué Ortega Agustino.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández”

TUTOR: MsC.Dra. Taitimí Rodríguez Castro.
Especialista de 1er grado en MGI y Neonatología.
Máster en Atención Integral al niño.
Profesor Asistente

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Filial de Ciencias de la Salud “Arley Hernández Moreira”

CIEGO DE ÁVILA, 2019

AGRADECIMIENTOS.

A todos mis profesores por su ayuda incondicional en la realización de este trabajo y mi formación como futuro neonatólogo.

A mis padres, hermano y a mi familia en general por todo el apoyo que me brindaron.

En especial a mi esposa por su paciencia, dedicación y apoyo en todo momento.

Y a todos los que de una forma u otra han contribuido a la realización de este trabajo y a mi formación médico.

A todos muchas gracias.

DEDICATORIA.

A mis padres y mi esposa por creer siempre en mí.

A ese rayito de luz que pronto iluminará nuestras vidas,
mi pequeño hijo.

PENSAMIENTO.

Muchas de las cosas que hemos menester,
tienen espera, el niño no. Él está haciendo
ahora sus huesos, creando su sangre y
ensayando sus sentidos, a él no se le puede
responder mañana, él se llama *AHORA*.

Gabriela Mistral

RESUMEN.

La sepsis constituye una entidad nosológica frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, posiblemente el principal reto a vencer de la medicina intensiva contemporánea. La infección asociada a la asistencia sanitaria es causada por gérmenes ubicados en los servicios de neonatología y los factores de riesgo que favorecen su aparición son múltiples, se estima que 10 de cada 1 000 nacidos vivos contraerán una infección dentro de los primeros 28 días. Por ello es que se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo con el propósito de caracterizar a recién nacidos bajo peso con infección asociada a la asistencia sanitaria ingresado en cuidados intensivos neonatales del Hospital General "Roberto Rodríguez Fernández" en el periodo de 3 años, entre enero de 2016 a diciembre de 2018. Los resultados encontrados fueron: índice de infección tardía en el neonato bajo peso de 4.3%, supervivencia de 98.7%, índice de letalidad 1.28%, fue el pretérminos tardíos con un peso al nacer entre 2000-2499gr el grupo más afectado. La prematuridad, el uso de catéter vascular profundo y el CIUR fueron los factores de riesgo más frecuentes, la reanimación cardiorrespiratoria y la alimentación parenteral se presentaron en el 14.1% y 10.2% respectivamente. El 60.7% usó cateterismo epicutáneo entre 3-7 días. Fue la Bronconeumonía tardía la infección más frecuentemente diagnosticada, la NAV se presentó solo en el 10.2% y la ECN en el 3.8%. El hemocultivo fue positivo en el 77.0% siendo el Estafilococo coagulasa negativo aislado en el 41.1% de los hemocultivos.

ÍNDICE.

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Marco teórico.....	5
Materiales y métodos.....	13
Resultados y discusión.....	16
Conclusiones.....	23
Recomendaciones.....	24
Revisiones bibliográficas.....	25

INTRODUCCIÓN

La sepsis constituye una entidad nosológica frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es la enfermedad con mayor prevalencia en estas unidades, posiblemente el principal reto a vencer de la medicina intensiva contemporánea. El cuidado intensivo neonatal se inició de manera conservadora en los años 60 del pasado siglo en los Estados Unidos de América y no fue hasta la introducción de la ventilación asistida y nutrición parenteral, que se avanzó sustancialmente en el tratamiento del recién nacido pretérmino, pues se logró mayor sobrevivencia de los neonatos de muy bajo peso, y más recientemente, los esfuerzos se han dirigido a los niños con peso al nacer menor de 750 g, esto ha llevado a un mayor número de procesos intervencionistas, y al riesgo de mayor incidencia de las infecciones en el período neonatal que en otras etapas de la vida, se estima que 10 de cada 1000 nacidos vivos, contraerán una infección dentro de los primeros 28 días.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en el mundo fallecen 4 millones de neonatos al año, 75 % en la primera semana de vida y de 25 a 45% en el primer día de vida (1).

La infección neonatal es un síndrome clínico caracterizado por una reacción inflamatoria, con signos focales o sistémicos de infección, acompañado de microorganismos patógenos y sus toxinas en el primer mes de vida, a la vez que constituye una causa importante y frecuente de morbilidad y mortalidad en el período neonatal. Según el momento de aparición, la sepsis puede ser precoz (generalmente de origen connatal) o tardía (posterior a 72 horas de vida), considerada fundamentalmente como intrahospitalaria o asociada a la asistencia sanitaria (IAAS) (2).

La infección asociada a la asistencia sanitaria o tardía es causada por gérmenes ubicados en los servicios de Neonatología (especialmente en las UCINs) y por tanto los factores de riesgo que favorecen su aparición son: la sobreutilización de antibióticos y la insuficiencia de personal sanitario que haga difícil seguir los protocolos de limpieza, favoreciendo la permanencia y difusión de bacterias patógenas en detrimento de bacterias saprofitas; el lavado y desinfección insuficiente de las manos como vehículo de contaminación de la piel y/o mucosas del RN y por tanto principal causa de colonización del neonato, si bien también tiene importancia la utilización del material que va a estar en contacto con el niño (termómetros, fonendoscopios, sondas, tetinas, incubadoras, tubos endotraqueales, etc.)

insuficientemente desinfectado. En la contaminación de la mucosa respiratoria, los factores de riesgo más importantes son la intubación intratraqueal, las aspiraciones intratraqueales y la utilización de respiradores. En la contaminación de la mucosa digestiva, los factores de riesgo más importantes son la utilización de sondas nasogástricas inadecuadamente desinfectadas, la utilización de tetinas de biberones contaminadas y/o el empleo de fórmulas nutricionales elaboradas sin la debida limpieza. Una vez que el neonato se contamina con bacterias patógenas, estas pueden atravesar la barrera cutáneo-mucosa e invadir el torrente circulatorio y en este sentido las punciones venosas, arteriales y sobre todo la utilización de catéteres invasivos para perfundir alimentación intravenosa, son factores de primer orden que favorecen la llegada de bacterias a la sangre (3).

Como resultado del progreso de las técnicas diagnósticas y tratamientos prenatales, encaminados, tanto a la prevención de partos prematuros, como al tratamiento de ciertas anomalías o malformaciones especialmente en los grandes prematuros, se han producido incrementos substanciales de la supervivencia neonatal. Hay pocos estudios sobre la evaluación del impacto que las sepsis producen en su relación con variables importantes como son el peso al nacimiento y la permanencia de los recién nacidos en el hospital. Los análisis epidemiológicos sobre la práctica de los hemocultivos, y la relación de sepsis o bacteriemia por *Estafilococo coagulasa* negativo que colonizan pronto la piel y el intestino de los neonatos fijándose después en catéteres, sensores y otros dispositivos de uso diagnóstico, produciendo frecuentes contaminaciones, tienen gran interés para la interpretación y valoración de la incidencia de sepsis neonatal (3).

La incidencia de la sepsis tardía en España, está recogida por los estudios realizados por el Grupo Castrillo, en la Sociedad Española de Neonatología, cuyos últimos resultados publicados, señalan que una media del 2,1% de los neonatos ingresados desarrollan una sepsis nosocomial. En Gran Bretaña la incidencia es del 2,9% de los neonatos ingresados, siendo la mayoría, igualmente, en neonatos prematuros (85%), o de bajo peso al nacimiento (70% en menores de 1800 grs.) (4,5).

En Estados Unidos la tasa de infección neonatal es de 1 a 5/1 000 nacidos vivos, y la sepsis constituye la causa de muerte más frecuente en los pacientes graves. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2,2 a 8,6/

1 000 nacidos vivos; 48 % sucede en menores de 1 año y 27 % en el período neonatal. En Latinoamérica y el Caribe se plantea una mortalidad de 17/1 000 nacidos vivos, con una incidencia de la sepsis entre 3,5 y 8,9 % (6).

En Cuba se han realizado varios estudios relacionados con el tema, en La Habana, en el año 2008 se analizaron 214 pacientes con diagnóstico de sepsis, de ello 105 casos (49,1 %) clasificaron como prematuros y fue este el indicador de mayor frecuencia. Las alteraciones humorales más frecuentes fueron la acidosis metabólica, la neutrofilia y la proteína C reactiva mayor o igual a 6 mg/dL (7).

En el Hospital Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido de enero de 1997 hasta diciembre de 2005, se describió la presencia de sepsis en 945 recién nacidos para un 3,8% del total de nacidos vivos, lo que se encuentra dentro de los parámetros esperados para esta edad de la vida, además la sepsis precoz es la forma de presentación más frecuente con un 52.6% aunque la infección tardía fue de 35.6% (8).

En nuestro servicio en el año 2009 se realizó un estudio de sepsis tardía en el recién nacido bajo peso donde encontramos que de un total de 130 niños estudiados 78 para un 60% presentaron un evento de sepsis tardía (9). A pesar de las medidas tomadas en los últimos años el índice de infección asociada a la asistencia sanitaria en este grupo de pacientes continúa incrementándose aunque no ha repercutido marcadamente en la tasa de mortalidad, no obstante, por la importancia que implica su diagnóstico y tratamiento oportuno, y sobretodo su prevención, es que el autor de este trabajo se propone esta investigación.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Caracterizar a los recién nacidos bajo peso con infección asociada a la asistencia sanitaria ingresados en cuidados intensivos neonatales del Hospital General "Roberto Rodríguez Fernández" de Morón.

Objetivos Específicos.

1. Determinar el índice de infección asociada a la asistencia sanitaria en el recién nacido bajo peso, supervivencia en el recién nacido bajo peso e índice de letalidad.
2. Distribuir los recién nacidos bajo peso al nacer con infección de inicio tardío según:
 - Factores de riesgo asociados.
 - Peso al nacer y edad gestacional
 - Tipo de infección tardía en los casos estudiados.
 - Tipo de catéter vascular profundo usado y duración.
3. Distribuir los casos estudiados según resultados encontrados en el perfil de sepsis:
 - Biometría hemática
 - Punción Lumbar
 - Rx tórax
4. Describir los gérmenes aislados en hemocultivos.

MARCO TEÒRICO

La infección neonatal representa un grave problema de salud; corresponde la principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, su diagnóstico en los estadios iniciales es difícil y desafiante. Es considerada como una infección asociada o no a enfermedad sistémica (bacteriemia) que ocurre en el primer mes de vida, se clasifica en dos tipos dependiendo del tiempo de aparición del cuadro clínico. La infección neonatal temprana ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida, se adquiere por transmisión vertical y los gérmenes involucrados más frecuentes son los que colonizan las áreas genital y perineal de la madre. La presentación clínica más común es la neumonía, usualmente es más grave y tiene mayor morbimortalidad, la neonatal tardía ocurre entre las 72 horas de vida y el final del periodo neonatal. Usualmente se adquiere en la comunidad o dentro de un hospital, las manifestaciones clínicas más frecuentes son bacteriemia y meningitis. Los signos clínicos de la infección neonatal son a menudo sutiles, lo que supone un reto diagnóstico en una entidad en que el retraso en el tratamiento puede conllevar secuelas importantes e incluso a la muerte, principalmente en el neonato prematuro y de bajo peso. Por otra parte, el uso excesivo y prolongado de antibióticos no justificado favorece la generación de resistencias, altera la flora normal del neonato, aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante, de infecciones fúngicas e incluso la mortalidad global (10).

La OPS/OMS, con apoyo de expertos de la región, inició un programa para impulsar la vigilancia de las IAAS en neonatología, ya que este es el primer paso para la construcción de un sistema de vigilancia epidemiológica que pueda generar datos para cambiar la situación de la prevención y medir el impacto de las acciones tomadas, para ello debemos conocer los diferentes conceptos para la evaluación correcta del paciente. Se resume por este grupo de expertos como concepto de las Infecciones asociadas a la atención sanitaria tardías a la infección que ocurre por lo mínimo 48 horas después del nacimiento y no está relacionada con transmisión vertical, la infección se puede detectar hasta después de 7 días del alta de la unidad en caso de IAAS otras que no sean infecciones del sitio quirúrgico y 30 días en caso de las infecciones del sitio quirúrgico.

Dentro de las Unidades de cuidados intensivos neonatales, se sugiere vigilar al menos las siguientes infecciones: (11)

- Neumonía o infección respiratoria baja asociada a ventilación mecánica
- Infección del torrente sanguíneo y sepsis neonatal asociadas al uso de catéter venoso central
- Infección del torrente sanguíneo y sepsis neonatal asociadas al uso de catéter umbilical
- Infección del torrente sanguíneo y sepsis neonatal asociadas al uso de catéter vesical.

En las UCIN el número de recién nacidos ingresados que adquiere una infección nosocomial durante el ingreso varía entre el 7% y el 24%, y puede ser superior al 50% en los prematuros de peso <1000g al nacer. Las infecciones asociadas a catéter intravascular son las infecciones más frecuentes adquiridas, aunque su diagnóstico en esta población de pacientes no es sencillo y a menudo se sobreestima su incidencia. El principal factor de riesgo es la cateterización central que multiplica el riesgo, el cual resulta particularmente elevado en los catéteres por los que se administra nutrición parenteral. Otros factores asociados son la prematuridad, la ruptura de las barreras naturales, los procedimientos invasivos como la intubación endotraqueal, la enterocolitis necrotizante, la administración prolongada de antimicrobianos y el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2 (10).

La sepsis neonatal tardía de origen bacteriano es la causa más frecuente de morbimortalidad en los neonatos internados después de la segunda semana de vida, durante los primeros tres días de vida sólo 4% de las muertes en los neonatos de muy bajo peso al nacer son atribuibles a infecciones, mientras que este porcentaje aumenta a 45% después de la segunda semana, entre 10% y 25% de los casos se asocia con meningitis. El feto y el recién nacido, especialmente los de más bajo peso y menor edad gestacional, tienen una inmadurez funcional de los mecanismos inmunológicos que favorece la infección, así como un sistema nervioso muy vulnerable a sustancias que se producen durante la misma. En este tipo de infección los factores de riesgo materno son menos importantes y se observa con más frecuencia en neonatos que requieren cuidado intensivo. Una vez que se produce la invasión del torrente circulatorio, las bacterias se dividen de forma logarítmica y el que se produzca la infección dependerá de sus características (más facilidad con *S. epidermidis*, *E. coli*, *Candida spp*) y de las defensas del RN, que en el caso de ser

premature van a estar disminuidas (menos Ig G, complemento y citoquinas, menor capacidad de movilización de los neutrófilos y macrófagos etc) (3).

Es importante distinguir lo más rápido posible el neonato que presenta una sepsis de aquel que no la tiene, la sintomatología del neonato en terapia intensiva que se complica con una sepsis es variable, ya que este diagnóstico se plantea cuando la evolución no es la esperada o aparecen síntomas inespecíficos. En la literatura se describe la frecuencia de múltiples signos y síntomas en la sepsis tardía, pero los datos acerca del valor predictivo y de la razón de verosimilitud son aún insuficientes para tener una buena probabilidad diagnóstica. Cuando se estudian los factores de riesgo para la sepsis tardía se encuentra que aumentan cuanto más bajo es el peso y la edad gestacional al nacer, la administración de alimentación parenteral y la ventilación mecánica se prolongan (3). Un neonato con clínica de sospecha de sepsis que tenga uno o más de los factores de riesgo o alguna de las variables clínicas tiene alta probabilidad de sepsis y se debe intervenir realizando los exámenes paraclínicos que correspondan y discutir la intervención terapéutica si la condición actual del paciente está comprometida (12).

Una vez que se produce la invasión del torrente circulatorio, las bacterias se dividen de forma logarítmica y el que se produzca la infección dependerá de sus características (más facilidad con *S. epidermidis*, *E. coli*, *Candida spp*) y de las defensas del RN, que en el caso de ser prematuro van a estar disminuidas (menos Ig G, complemento y citoquinas, menor capacidad de movilización de los neutrófilos y macrófagos etc) (3). Como resultado del progreso de las técnicas diagnósticas y tratamientos prenatales, encaminados, tanto a la prevención de partos prematuros, como al tratamiento de ciertas anomalías o malformaciones especialmente en los grandes prematuros, se han producido incrementos substanciales de la supervivencia neonatal. Los análisis epidemiológicos sobre la práctica de los hemocultivos, y la relación de sepsis o bacteriemia por *Estafilococo coagulasa negativo* que colonizan pronto la piel y el intestino de los neonatos fijándose después en catéteres, sensores y otros dispositivos de uso diagnóstico, produciendo frecuentes contaminaciones, tienen gran interés para la interpretación y valoración de la incidencia de sepsis neonatal (13).

El uso excesivo y prolongado de antibióticos no justificado favorece la generación de resistencias, altera la flora normal del neonato, aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante, de infecciones fúngicas e incluso la mortalidad global. En el neonato es

controvertida la definición de neumonía asociada a ventilación mecánica. Cernada M. y col proponen considerarla en pacientes con al menos 48 horas de ventilación mecánica con: hallazgos radiológicos compatibles y signos clínicos sugerentes de infección respiratoria con cambio en las características de las secreciones y aumento en su producción, empeoramiento de los parámetros ventilatorios y cultivo microbiológico positivo con aislamiento de microorganismo en el lavado broncoalveolar con catéter protegido no broncoscopio (103 UFC/mL). La SNIT es debida en su mayoría a infecciones producidas por patógenos procedentes del entorno hospitalario que llegan al niño por contacto con el personal sanitario (manos contaminadas) o con el material de diagnóstico y tratamiento contaminado, o por microorganismos de la piel (punto de inserción piel-catéter). Los estafilococos plasmocoagulasa negativos (SPCN) se han convertido en el agente patógeno aislado más común entre los pretérmino de muy bajo peso y se asocian con el 22-55% de las SNIT en esta población. El estafilococo comúnmente coloniza la piel humana y las membranas mucosas y es capaz de adherirse a las superficies de plástico con la formación posterior de biopelículas. Estas biopelículas protegen a las bacterias de la penetración de antibióticos y pueden producir sustancias que les ayudarán a evadir el sistema inmune, aunque las infecciones por SPCN suelen ser secundarias a *Staphylococcus epidermidis*, también se han notificado otras cepas como *S. capitis*, *S. haemolyticus* y *S. hominis*. En conjunto, los bacilos Gram-negativos son los responsables de un tercio de los casos de sepsis neonatal de inicio tardío, aunque cabe resaltar que son la causa de más de la mitad de las muertes de sepsis en este grupo de población (40-69%). Las infecciones por *Candida* spp son la tercera causa, las infecciones asociadas a catéter intravascular son las infecciones más frecuentes adquiridas en las unidades neonatales, aunque su diagnóstico en esta población de pacientes no es sencillo y a menudo se sobreestima su incidencia , también influye un número insuficiente de personal sanitario para el cuidado de los neonatos (asociado a una mala higiene de las manos del personal), y la sobre utilización del tratamiento con antibióticos de forma profiláctica (14,15).

Para ayudar al diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis se han investigado diferentes parámetros hematológicos como marcadores útiles: Proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e interleukina 6. La cinética de sus elevaciones en el plasma tras la elevación plasmática de las endotoxinas bacterianas difiere grandemente entre ellas. Así la interleukina-6 se eleva muy pronto, en la primera hora,

y tiene su pico máximo a las 4-6 horas. La PCT se comienza a elevar a las 6 – 8 horas, con un pico máximo a las 12 horas, y una vida media de 20-24 horas. La PCR se comienza a elevar a las 12-24 horas, y alcanza su nivel máximo a las 48 horas. Hoy se piensa que ante síntomas de sospecha de sepsis y una PCT elevada, se debe de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado a la sensibilidad de los gérmenes mas frecuentes de cada Unidad, y cambiarlos posteriormente en función del antibiograma (16 -18).

Existen un grupo de pruebas diagnósticas no específicas útiles en la infección neonatal tardía:

a. Recuento y fórmula de células blancas.

- La neutropenia es el mejor predictor de sepsis; la neutropenia en un recién nacido con fiebre es muy sugerente de enfermedad bacteriana. La hipertensión materna, asfixia perinatal y hemorragia intraventricular también pueden causar neutropenia significativa.
- La neutrofilia no se correlaciona bien con la sepsis neonatal; puede ser secundaria a fiebre materna intraparto, estrés en el trabajo de parto o enfermedad hemolítica del recién nacido.
- La proporción de neutrófilos inmaduros respecto a neutrófilos totales (cociente I/T) >0.20 es predictiva de enfermedad bacteriana neonatal, pero también puede deberse a fiebre materna y a estrés en el trabajo de parto.
- Las vacuolas de los neutrófilos y las granulaciones tóxicas también sugieren infección bacteriana.

b. Proteína C reactiva (PCR). Los valores normales son $<1.6\text{mg/dL}$ durante los dos primeros días y $<1\text{mg/dL}$ en los siguientes. La falta de respuesta de la PCR puede ser un signo de mal pronóstico. La normalización de una PCR elevada puede ayudar a determinar la respuesta al tratamiento con antimicrobiano y duración del mismo.

Las determinaciones seriadas dos veces de PCR con valores persistentemente normales de acuerdo al rango utilizado en cada unidad, en más de 90% de los casos sugieren que los RN no están infectados con una alta especificidad y puede ayudar a minimizar la exposición a los antibióticos y disminuir la probabilidad de microorganismos resistentes emergentes. En la sospecha clínica de infección de inicio tardío, si los valores de PCR no disminuyen a partir de las 72 horas de tratamiento con antibióticos y no hay una evolución clínica favorable, se debe considerar resistencia bacteriana a los antibióticos. Se recomienda, en la sospecha

clínica de infección de inicio tardío, realizar una PCR control entre las 48 y 72 h posteriores al inicio del tratamiento antibiótico empírico.

Se recomienda utilizar PCT en neonatos con sospecha clínica de infección de inicio tardío, utilizar valores superiores a 0,5 ng/mL como positivos para sepsis. No se recomienda utilizar PCT como prueba de vigilancia del tratamiento antibiótico.

c. Velocidad de sedimentación globular. El valor normal es igual al día de vida más 3 mm/h hasta un máximo de 15 mm/h.

d. Examen citoquímico y tinción Gram del líquido cefalorraquídeo.

e. La tinción Gram puede ser empleada para otros líquidos como el amniótico o la obtenida por aspiración gástrica.

Pruebas diversas. Se han utilizado distintas pruebas indirectas, entre las que se incluyen: determinación de las concentraciones de IgM sérica, fosfatasa alcalina leucocitaria, fibronectina, haptoglobina e inhibidor de la elastasa- alfa-proteinasa y test lisado de límulo para la detección de endotoxinas.

g. Estudios radiológicos. La radiografía de tórax es útil en los casos que presentan neumonía asociada, aunque con frecuencia es imposible distinguir la neumonía por estreptococos del grupo B o *Listeria* de la enfermedad por membrana hialina no complicada.

h. Otros estudios. Examen de la placenta y de las membranas fetales para descartar una posible corioamnionitis.

i. El hemocultivo positivo es el patrón de oro en el diagnóstico de sepsis, aunque obtener un valor positivo depende de algunas condiciones, como la técnica utilizada, la cantidad o densidad de microorganismos, el tratamiento antibiótico previo y la cantidad de la muestra.

Antes de la era de los antimicrobianos, los niños que presentaban sepsis tenían una gran mortalidad pero actualmente con el desarrollo de nuevos y potentes antibióticos, además de la implementación de varias medidas de prevención, se ha logrado disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. La importancia de determinar si la sepsis no está asociada a una meningitis es por el futuro neurológico del RN, primero porque el tratamiento con antibióticos es más prolongado y segundo porque las complicaciones que pueden presentarse suelen dejar secuelas neurológicas importantes e irreversibles, por ello, es importante recalcar que es imprescindible realizar una punción lumbar para el estudio correspondiente del líquido cefalorraquídeo (19, 20).

El pronóstico de los nacidos con bajo peso con infecciones es motivo suficiente para tratar de prevenir ambas situaciones (bajo peso e infección), ya que con frecuencia evolucionan hacia formas graves. En una revisión sistemática de la literatura se encontró que los recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado se consideran de riesgo aumentado de desarrollar sepsis, debido a la asfixia, acidosis, hipoglucemia, hipotermia y policitemia que suelen estar presentes en estos casos, en los cuales la probabilidad de infectarse se incrementa de 8 a 10 veces con respecto a niños de peso adecuado para su edad gestacional. Se sabe que la capacidad de los recién nacidos, en especial de los prematuros con bajo peso, de responder a una infección con fiebre es poca, en la literatura médica a este respecto se refiere que la hipotermia es la alteración de la temperatura más frecuente (8).

La incidencia de la sepsis tardía en España, está recogida por los estudios realizados por el Grupo Castrillo, en la Sociedad Española de Neonatología (SEN), cuyos últimos resultados publicados, señalan que una media del 2,1% de los neonatos ingresados desarrollan una sepsis nosocomial (2,38 % en los hospitales de 3er nivel, y 1,06 en los hospitales de 2º nivel) (21).

En grandes series a nivel mundial se ha reportado una incidencia de sepsis uno a cinco casos por cada 1.000 nacidos vivos, pero en las unidades de cuidados intensivos neonatales se informa de 15 a 35 con una letalidad de 20%-60% que depende entre otros factores, del diagnóstico temprano y del tratamiento oportuno. La sepsis es causada por microorganismos que han variado a través del tiempo debido a estrategias globales de prevención, por una parte, y por otra, a las características propias de los recién nacidos hospitalizados, procedimientos y tratamientos que ellos reciben (22).

En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de infección de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30%. En la sepsis tardía se deben incluir hemocultivos (central y periféricos), cultivo de líquido cefalorraquídeo además de urocultivo y en casos de infecciones localizadas (por ejemplo, osteoartritis), se debe cultivar el sitio de infección. Prácticamente cualquier problema neonatal puede presentarse como sepsis, debido a esto es importante que se realice una historia clínica y exploración física adecuadas, toma de biometría hemática completa (23, 24).

El repertorio que tienen los recién nacidos para expresar enfermedad es muy limitado, lo que hace difícil basar un diagnóstico sólo en elementos clínicos, pero sí ayuda a

aumentar o disminuir una evaluación previa de riesgo. La instauración precoz del tratamiento adecuado es muy importante para mejorar la evolución y el pronóstico de esta entidad clínica. Por esta razón se hace necesario encontrar una prueba o pruebas diagnósticas con adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, que permitan identificar al neonato infectado, evitando así la antibioticoterapia en el neonato no infectado (25,26).

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo con el propósito de caracterizar desde el punto de vista epidemiológico la infección asociada a la asistencia sanitaria en el recién nacido bajo peso atendido en el servicio de neonatología del Hospital General "Roberto Rodríguez Fernández" de Morón, en el periodo de 3 años, comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2018.

Universo de estudio estuvo constituido por todos los recién nacidos bajo peso al nacer que ingresan en el servicio de Neonatología y la muestra por aquellos neonatos que durante su estadía en UCIN desarrollan cuadro de infección asociada a la asistencia sanitaria.

Criterio de exclusión: Aquellos pacientes bajo peso al nacer que fueron trasladados a otra institución hospitalaria.

Se emplearon los siguientes sistemas de métodos

Nivel Empírico:

Técnicas:

- Observación: Se utilizó para recoger en forma sistemática y planificada evidencias empíricas acerca del comportamiento de algunas variables epidemiológicas relacionadas con la infección tardía en los neonatos bajo peso al nacer atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Roberto Rodríguez Fernández de Morón.
- La observación directa: (observación del paciente) para diagnosticar en qué momento apareció la infección, indicar toma de muestra de perfil de sepsis así como el comportamiento de los gérmenes más frecuentes aislados y su respuesta al tratamiento antibiótico.

Nivel estadístico.

- Análisis porcentual. Se empleó para expresar los diferentes resultados en tablas utilizando como medida de resumen de la información el por ciento además de índice de infección asociada a la asistencia sanitaria así como supervivencia.

Se recolectaron los datos de los expedientes clínicos del departamento de Registros Médicos que se vaciaron en una ficha de recolección de datos primarios confeccionados por el autor, para darle cumplimiento a los objetivos propuestos en la investigación.

Las variables estudiadas fueron: peso al nacer, edad gestacional, tipo de infección tardía, resultados encontrados en la biometría hemática, uso de ventilación mecánica

así como tipo de catéter vascular profundo utilizado y su duración respectivamente, gérmenes aislados en el hemocultivo y líneas antibióticas usadas.

VARIABLES.	TIPO	ESCALA	DESCRIPCIÓN
Edad gestacional	Cuantitativa continua	≤30 31-33 semanas 34 – 36 semanas ≥ 37	Según la edad gestacional en el momento del nacimiento.
Peso al nacer	Cuantitativa continua	1000-1499gr 1500- 1999gr 2000-2499gr	Según peso en gramos al nacer.
Factores de riesgo asociado	Cualitativa nominal politémica	- Prematuridad - CIUR -RCP - Ventilación mecánica - Catéter vascular profundo - Alimentación parenteral	Según datos recogidos en la historia clínica del recién nacido.
Tipo de infección tardía diagnosticada.	Cualitativa nominal politémica	- Neumonía asociada a la ventilación -Bronconeumonía tardía. - Meningoencefalitis. -Enterocolitis Necrotizante - Piodermitis. - Conjuntivitis	Según el cuadro clínico y los exámenes complementarios que confirman el diagnóstico de estas infecciones.
Perfil de sepsis	Cualitativa nominal politémica	- Biometría hemática - Punción Lumbar - Rx tórax - Hemocultivo	Según datos recogidos en la HC del resultado de complementarios Biometría hemática: Conteo global de Leucocitos, Neutropenia, PCR cualitativa, conteo plaquetas, glucemia. Resultado del LCR Resultado radiológico

Gérmenes aislados en hemocultivo	Cualitativa nominal politémica	Diferentes gérmenes aislados en hemocultivo.	Según dato recogido en la historia clínica del recién nacido.
Tipos de catéter venoso profundo usado	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Venoso umbilical - Arterial umbilical - Epicutáneo cava 	Según dato recogido en HC
Duración del catéter vascular profundo	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> - Menos de 3 días - 3- 7 días - Más de 7 días 	Según dato recogido en HC

Se calcula el índice de infección tardía, la supervivencia del recién nacido bajo peso al nacer con IAAS así como la tasa de mortalidad neonatal en este grupo de pacientes, todo ello según las fórmulas estadísticas:

$$\text{Índice de infección tardía en el bajo peso} = \frac{\text{\#RN bajo peso con IAAS}}{\text{Total de egresos}} \times 100$$

$$\text{Supervivencia del RNBP con IAAS} = \frac{\text{\# RNBP que sobreviven a la IAAS}}{\text{Total de RNBP con IAAS}} \times 100$$

$$\text{Índice de letalidad} = \frac{\text{\#de fallecido bajo peso por IAAS}}{\text{Total de bajo peso con IAAS}} \times 100$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En un período de tres años se reciben en la unidad intensiva neonatal 215 recién nacidos bajo peso al nacer, de ellos 78 para un 36.2% presentaron durante su estadía hospitalaria algún evento de infección asociada a la asistencia sanitaria.

El índice de infección tardía en el recién nacido bajo peso fue de 4.3% con solo 1 fallecido de este grupo estudiado lo que se corresponde con un 98.7% de supervivencia e índice de letalidad de 1.28% para este grupo estudiado.

En un estudio del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Ernesto Guevara de la Serna en Las Tunas de un total de 247 pacientes ingresados a 74 se le detectó algún tipo de infección para una incidencia de 29,9 %, siendo el recién nacido bajo peso al nacer de los más afectados (27).

En el Hospital Ginecoobstétrico “Eusebio Hernández Pérez” de La Habana en un período de 7 años el índice de letalidad por IAAS en el neonato pretérmino bajo peso fue de $6,9 \times 100$ pacientes infectados (28) lo cual es superior al nuestro.

Tabla 1. Infección asociada a la asistencia sanitaria (IAAS) en el recién nacido bajo peso. Distribución de los neonatos en estudio según edad gestacional y peso al nacer.

Edad gestacional (sem)	Peso al nacer							
	1000-1499		1500-1900		2000-2499		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
≤30	2	40.0	0	0	0	0	2	2.5
31-33	3	60.0	14	45.0	2	4.7	19	24.3
34-36	0	0	13	42.0	22	52.3	35	45.0
≥37	0	0	4	13.0	18	43.0	22	28.2
Total	5	100	31	100	42	100	78	100

Fuente: Historia Clínica de Recién nacido.

En la tabla 1 observamos que de un total de 78 recién nacidos bajo peso con diagnóstico de infección asociada a la asistencia sanitaria, en relación a la edad gestacional se encontró que el mayor porcentaje estuvo en el grupo entre 34-36sem; de ellos el 52.3% el peso al nacer fue entre 2000-2499gr y el 42.0% entre 1500-1900gr, le siguió en frecuencia el grupo de los recién nacidos a término (≥37sem) con un 28.2% teniendo el 43.0% de ellos un peso al nacer entre 2000-2499gr.

El grupo de neonatos con peso inferior a los 1500gr con diagnóstico de IAAS fue bajo lo cual no coincide con la bibliografía revisada donde es muy frecuente en este grupo la infección tardía, en nuestro caso esto está en correspondencia a que este servicio no es centro de referencia de atención al RNMBP aunque de manera emergente se asisten algunos casos que han sido los incluidos en la investigación.

En el Hospital Ginecoobstétrico "Eusebio Hernández Pérez se encontró similitud con nuestro estudio, se citan como factores intrínsecos predisponentes la prematuridad (83,1 %) y el bajo peso al nacer (85,6 %) (28).

La incidencia de la sepsis tardía en España, está recogida por los estudios realizados por el Grupo Castrillo, en la Sociedad Española de Neonatología donde informan que el 11.6% eran con peso superior a 1500gr y el 30% de los afectados tenían peso inferior a 1500gr (10).

Tabla 2. Distribución de los neonatos bajo peso al nacer con IAAS según factores de riesgo encontrados.

Factores de riesgo asociados n=78	No	%
Prematuridad	56	72.0
Uso de catéter vascular profundo	32	41.0
CIUR	30	38.4
Ventilación mecánica	26	33.3
Reanimación cardiopulmonar (RCP)	11	14.1
Alimentación parenteral	8	10.2

En el grupo de recién nacidos estudiados los principales factores de riesgo vinculados a la infección tardía neonatal que se encontraron fueron, la prematuridad en el 72.0%, es de destacar como solo el 14.1% de los neonatos que requirió reanimación cardiopulmonar desarrollaron evento de IAAS lo cual está en correspondencia a la poca necesidad de intubación endotraqueal en el momento del nacimiento para la recuperación lo cual si constituye según varios autores un factor predisponente frecuente para la infección. El uso de alimentación parenteral se encontró en solo el 10.2% de los casos lo cual no coincide con otros estudios revisados considerando que también es considerado uno de los principales factores pero en nuestro servicio no contamos con cirugía neonatal, atendemos un bajo número de RNMBP, no existe Centro de mezcla y existe un protocolo bien establecido para el uso de esta terapéutica.

En el grupo estudiado del Hospital «América Arias» en un período de 2 años la prematuridad, el bajo peso y el crecimiento intrauterino retardado alcanzaron cifras del 49,1%, 42,1% y 18,7% respectivamente así como el uso frecuente de métodos invasivos (catéter venoso central, nutrición parenteral con aporte de soluciones lipídicas)(15,28).Otros autores consideran que poco más de la mitad de los neonatos necesitaron de intubación endotraqueal(53,7%)como maniobra de reanimación y esto es un factor de riesgo de adquirir infección el recién nacido(29).

Tabla 3. Distribución de los neonatos bajo peso al nacer con IAAS según tipo de catéter vascular profundo usado y tiempo de duración.

Tipo de catéter vascular profundo n: 78	Tiempo de duración (días)							
	<3d		3 – 7 d		> 7días		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Venoso umbilical	15	53.6	8	24.2	5	26.3	28	35.0
Arterial umbilical	11	39.2	5	15.1	4	21.1	20	25.0
Epicutáneo cava	2	7.2	20	60.7	10	52.6	32	40.0
Total	28	100	33	100	19	100	80	100

La tabla 3 nos muestra que fue necesario el uso de un total de 80 abordajes vascular profundo en los neonatos estudiados, de ellos el catéter epicutáneo fue el más usado en el 40% de los casos donde 20 neonatos para un 60.7% usaron el acceso vascular por un período entre 3 – 7 días y el 52.6% lo requirieron por un tiempo superior a los 7 días. Es de destacar como el cateterismo venoso umbilical y arterial su uso más frecuente fue por un período inferior a los 3 días representados con un 53.6% y 39.2% respectivamente.

Como se observa en un estudio realizado en La Habana en el año 2007; el antecedente de procedimiento intervencionista relacionado con la IAAS más identificado fue el cateterismo umbilical, hallado en 115 neonatos (53,7 % del total de pacientes), el cateterismo epicutáneo, fue practicado en el 40, 2 % de los casos (7) lo cual coincide con nuestro estudio de forma muy similar lo cual debe estar en correspondencia con los protocolos

Las infecciones asociadas a catéter intravascular son las más frecuentes adquiridas en las unidades neonatales, aunque su diagnóstico en esta población de pacientes no es sencillo y a menudo se sobreestima su incidencia (12).

Tabla 4. Distribución de los neonatos bajo peso al nacer según tipo de infección tardía diagnosticada.

Tipo de infección diagnosticada n=78	No	%
Bronconeumonía tardía	52	66.6
Sepsis neonatal severa	22	28.2
Conjuntivitis	18	23
Infección de piel y tejido celular subcutáneo	9	11.5
Neumonía asociada a la ventilación (NAV)	8	10.2
Meningoencefalitis	3	3.8
Enterocolitis necrotizante	3	3.8

Al caracterizar los 78 recién nacidos bajo peso con diagnóstico de infección asociada a la asistencia sanitaria encontramos como 52 casos para un 66.6% presentaron Bronconeumonía tardía. Solo en 8 casos para el 10.2% se diagnosticó NAV lo cual al revisar las historias clínicas fueron los neonatos en los que se cumplieron todos los criterios clínicos, gasométricos y radiológicos para confirmar esta infección, en el 3.8% de los pacientes estudiados se diagnostica enterocolitis necrotizante lo cual en otros estudios revisados es más frecuente, esto está en correspondencia al cumplimiento del protocolo para la protección intestinal en los recién nacido de riesgo así como el uso de alimentación enteral trófica precoz con leche materna todo lo cual favorece a reducir este cuadro grave y letal.

Según algunos resultados reportados por la Academia Americana de Pediatría los sitios de infección primaria frecuentemente encontrados han sido pulmonares y gastrointestinales (28, 30).

Tabla 5. Distribución de los neonatos bajo peso al nacer con infección asociada a la asistencia sanitaria según resultados de pruebas diagnósticas de sepsis.

Pruebas diagnósticas n=78	No	%
Hemocultivos positivos	60	77.0
PCR positiva	42	53.8
Anormalidad en el recuento de leucocitos(<5.000/mm ³ o >30.000/mm ³)	31	39.7
Granulaciones tóxicas	22	28.2
Trombocitopenia	18	23.0
Neutropenia	12	15.3
Punción lumbar	3	3.8
Rayos X de tórax	52	66.6

Al realizar los diferentes exámenes diagnósticos a los recién nacidos estudiados encontramos positividad del Hemocultivo en el 77.0%, la PCR fue positiva en el 53.8%, en el 39.7% hubo alteración del recuento leucocitario así como presencia de granulaciones tóxicas en el 28.2%. El Rx de tórax fue positivo sugerente de proceso inflamatorio en el 66.6%, en solo el 3.8% fue positivo el líquido cefalorraquídeo lo cual se corresponde con la baja incidencia de Infección del sistema nervioso central.

Al revisar estudio realizado en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Ernesto Guevara de la Serna en Las Tunas el 75,8% de los hemocultivos realizados fueron positivos, el germen aislado con mayor frecuencia fue el Estafilococo coagulasa negativo (29).

En estudio reportado por la Academia Americana de Pediatría, en un grupo de 91 casos con diagnóstico de infección tardía tuvieron alteraciones del leucograma (leucocitosis y leucopenia). La proteína C reactiva en todos casos fue negativa, el hemocultivo fue positivo en 36 pacientes (29%) (30,31).

Tabla 6. Distribución de los neonatos bajo peso al nacer con IAAS según gérmenes aislados en hemocultivo.

Gérmenes aislados n=78	No	%
Estafilococo coagulasa negativo	32	41.0
E.Coli	18	23.1
Estafilococo coagulasa positivo	12	15.3
Klebsiella Pneumoneae	10	12.8
Acinetobacter Calcoacético/ Baumanii	7	8.9
Klebsiella Oxitoca	2	2.5

Según el estudio microbiológico específicamente el hemocultivo encontramos que el Estafilococo coagulasa negativo es el más frecuentemente aislado en un 41.0%, seguido con 23.1% la E.Coli y el Estafilococo coagulasa positivo en el 15.3%. En nuestro servicio al revisar el mapa microbiológico de los últimos 10 años se mantiene como principal germen aislado el Estafilococo coagulasa negativo con muy poca variación en el orden de frecuencia encontrado en este momento.

En la etiología, estudiada por el grupo Castrillo destacan los Gram positivos principalmente los Estafilococos epidermidis en el 42%; Gram negativos 30%, a expensas principalmente de E. Coli, Klebsiellas 15% y Hongos 12%, por Cándida spp casi todos (15).

En el servicio de Neonatología del hospital Dr. "Antonio Loases Iraola" de Ciego de Ávila se aíslan en el hemocultivo como gérmenes causantes más frecuentes los Gram positivos en el 55,5%, con predominio de los Estafilococos; Gram negativos en el 39% (8).

CONCLUSIONES.

El índice de infección tardía en el recién nacido bajo peso fue de 4.3%, la supervivencia de un 98.7% y el índice de letalidad de 1.28%. El mayor porcentaje de los neonatos estudiados fueron pretérminos tardíos con peso al nacer entre 2000-2499gr. La prematuridad, el CIUR, el uso de catéter vascular profundo fueron los factores de riesgo más frecuentes. El cateterismo epicutáneo fue el más usado por un período entre 3-7 días en el 60.7% de los casos. La Bronconeumonía tardía fue la IAAS más frecuentemente diagnóstica, la Neumonía asociada a la ventilación, así como la Enterocolitis necrotizante se presentaron en un 10.2% y 3.8% respectivamente. El hemocultivo fue positivo en el 77.0%. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia en hemocultivo fueron: Estafilococo coagulasa negativo, E.Coli y Estafilococo coagulasa positivo.

RECOMENDACIONES

Continuar el estudio de esta problemática usando un diseño analítico que nos permita encontrar la causa y el efecto de los resultados encontrados.

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Santana Y, Clemades Méndez AM, Maderos Cabrera Y, Navarro Ruiz M, Arbelo Hernández I, Molina Hernández O. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. Rev. Cubana de Pediatría .2015;87(1):50-60
2. Verdecia Charadòn A, Antuch medina N, RousseauxLarrathe S, Reyes Matos I. Riesgos maternos asociados a sepsis neonatal precoz. Rev Inf Cient. 2017;96(1):74-83
3. Ulloa Espinosa C, Cepero Vals MT, Donet Díaz D. Infección adquirida en el servicio de Neonatología. Estudio de seis años 2007:6-12
4. Hing J, Poutou E. Infección hospitalaria en recién nacidos ingresados en servicio de cuidados intensivos neonatales. MEDISAN. 2010;14 (4):88-93.
5. Fernández S. Infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. Arch Argent Pediatr. 2011;109(5):398-405
6. Reducción de la Mortalidad y Morbilidad neonatal en América Latina y el Caribe. Un Consenso estratégico internacional. Guatemala, 2017 p-9
7. Franco Argote O, Aliño Santiago M. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Pediatr v.82 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2010
8. Martínez Martínez M, Pino Muñoz MS, Ojeda Díaz O, Ojeda Pino B. Infecciones neonatales. Estudio de ocho años. Rev. Electrónica Mediciego.2005
9. Donet Díaz D, Rodríguez Castro T, Sánchez Heredia O. Sepsis en el recién nacido bajo peso. Estudio de cinco años. Rev. Electrónica. Portales Médicos. 2015
10. Sepsis neonatal tardía. Servei de Neonatologia Unitat de Patologia Infecciosa Immunodeficiències de Pediatria (Servei de Pediatria) Servei de Medicina Preventiva Servei de Microbiologia Servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona Marzo 2018
11. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la atención de Salud en Neonatología. Módulo IV. Washington, DC: OPS,2013
12. Martínez Martínez M, Pino Muñoz MS, Ojeda Díaz O, Ojeda Pino B. Infecciones neonatales. Estudio de ocho años. Rev. Electrónica Mediciego.2005

13. Gaitán CA, Longgi G. Riesgo de sepsis en recién nacidos a término con antecedente de ruptura de membranas ovulares. Hemeroteca Universidad Nacional de Colombia 2014.
14. Schaffer A J, Avery M E. Enfermedades del recién nacido. Ciudad de La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1983:802-867.
15. Gutiérrez Benjumea A, Alonso Romero L, Aller García A., Leal Ramírez, A.M, Millán Jiménez A. Sepsis Nosocomiales en el periodo neonatal. *Vox Pediatrica* 2012; XIX (1):14-17
16. Gonzalez J, Ahern J, Noyes E, Corriveau M, Mercier C. Identification of Risk Factors for Elevated Neonatal Gentamicin Trough Concentrations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21(2):133–139
17. Singer M, Deuschamnn CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8):801
18. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017. 62. Rodríguez Díaz JC (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017
19. Patiño Cossio N. *Sepsis neonatal*. *Rev Soc Bol Ped* 2007;46 (3):225 -33
20. Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: MSP; 2015. Disponible en <http://salud.gob.ec>
21. Castilla Fernández Y, Camba Longueira F, Céspedes Domínguez M C. PROTOCOL CODI DATA VERSIÓ SEPSIS NEONATAL TARDÍA. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona MARZO 2018
22. Ministerio de Salud Pública. Sepsis Neonatal. Guía de Prácticas Clínicas. Primera Edición. Quito: MSP;2015
23. Guías Clínicas del Departamento de neonatología Hospital Infantil México "Federico Gómez". Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada. 2011 p:2-14
24. Cato Catallo GD, Ibáñez Fernández A. Protocolo diagnóstico – Terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr* 2006;46(supl 1):125 -134

25. Della Latta MP. Sepsis Neonatal: Valor de los nuevos marcadores. *Pediatr* 2015;135(1):68
26. Palin AR, Comité del feto y el recién nacido. Sepsis bacteriana neonatal. *Rev Pediatrcs*. Mayo 2012; 129.
27. Rodríguez Arévalo R, Artigas Suárez X, Arzuaga Núñez A, Ortiz Rodríguez S. Morbimortalidad por infección en la unidad de cuidados intensivos neonatal. *Rev Cubana Pediatr* v.25 n.4 Ciudad de la Habana 2000
28. Rodríguez Carballo Y, Álvarez Pineda AB, Castillo Rodríguez AA, López González EC et al. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infección relacionada con la atención sanitaria. *Rev Cubana Pediatr*. 2016;88(2)
29. Polin RA, MD and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS
30. Souza Santos AP, Costa da Silva ML, Lima de Souza N, Miranda Mota G, Feitosa de Franç D. Diagnósticos de enfermería de recién nacidos con sepsis en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* mar-abr. 2014;22(2):255-61
31. Ramírez Sandoval ML, Macías Parra M, Lazcano Ramírez F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. *Salud pública de México* / vol.49, no.6, noviembre-diciembre de 2007

