

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA

Título: Comportamiento de la infección neonatal por bacilos gram negativos y factores de riesgo asociados. La Habana, IPK-2018.



Trabajo para optar por el título de

Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología

Autora: Dra. Arlenis Oliva Falcón

Tutoras: Dra. Dianelys Quiñones Pérez, DrC

Dra. Yenisel Carmona Cartaya, MSc

Asesora: Dra. Elizabeth López

La Habana, 2018

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA

Título: Comportamiento de la infección neonatal por bacilos gram negativos y factores de riesgo asociados. La Habana, IPK- 2018.

Trabajo para optar por el título de
Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología

Autora: Dra. Arlenis Oliva Falcón

Tutoras: Dra. Dianelys Quiñones Pérez, DrC

Dra. Yenisel Carmona Cartaya, MSc

Asesora: Dra. Elizabeth López

La Habana, 2018

AGRADECIMIENTOS

Los sueños son la base de la vida, alcanzarlos es nuestra recompensa más valiosa, que representa la lucha que día a día se tiene para ganar las batallas que durante todo este tiempo se presentaron, para obtenerlo solo fue posible gracias a:

Dios por protegerme y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

Mis tutoras las Dras. Dianelys y Yenisel, por enseñarme a dar los primeros pasos en la investigación, por sus inestimables consejos y dedicación.

Mi asesora la Dra. Elizabeth, por su contribución al desarrollo de esta obra.

Mi gratitud a la Lic. Niurka, por su cooperación y ayuda constante en el Laboratorio de IAAS del IPK.

Mis agradecimientos al profe Tony y Ana María, en el Departamento de Medios de Cultivo, sin los cuales no hubiese sido posible llevar a cabo esta investigación.

A la Lic. Gilda, Brenda y a la Dra. Coima, en el Laboratorio de IRAB del IPK por su apoyo.

A la Lic. Dermis, por su ayuda desinteresada y su trabajo tan valioso.

A todos los Neonatólogos y Microbiólogos que participaron en la investigación, por su gran ayuda.

Mis agradecimientos a Lázaro y a Héctor por el apoyo de ambos en todo, momento, por su sincera sonrisa y por ser grandes amigos.

Gracias a todos mis compañeros de residencia, en especial a Mercedes y Yulaiki con las que compartí el trabajo en el Laboratorio de IAAS del IPK.

En Parasitología a la Dra. Yanet, por su cooperación.

A mi mamá Idania, sin la cual hoy este resultado sería imposible, por ser mi retaguardia y asumir parte de mis responsabilidades para que yo siguiera adelante.

A mi esposo Yovanis, por ser mi apoyo incondicional.

Al **Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”**, pilar de conocimientos, principios y aprendizaje, en especial al Departamento de Docencia y a todos los profesores al contribuir en mi formación.

A todos, gracias.

“Para lograr el éxito, solo es necesario tener fe en nuestros sueños”

DEDICATORIA

*A mi familia, esposo y mi pequeña hija, quienes con su amor,
apoyo y comprensión estuvieron siempre a lo largo de
mi vida estudiantil; a ellos que siempre tuvieron una
palabra de aliento en los momentos difíciles.*

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo durante el período de septiembre 2017-julio 2018, en el Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del **Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”**, que incluyó 61 aislados de bacilos gram negativos causantes de infecciones neonatales en 6 Hospitales Gineco-Obstétricos y Pediátricos de La Habana. Los mismos se identificaron por el sistema API 20 E y se determinó la susceptibilidad por el método Vitek 2 compact, excepto para fosfomicina, levofloxacino, ceftriaxona y colistina, cuya determinación se realizó por Kirby-Bauer. Las infecciones de inicio tardío prevalecieron, fundamentalmente ITU procedente de la comunidad (87%) y la sepsis que apareció durante la estadía hospitalaria del neonato (63,3%). El uso de catéter (47%), la estancia prolongada en el servicio de neonatología (38%), el bajo peso al nacer (38%) y la prematuridad (33%), fueron los factores de riesgo más frecuentes. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, fueron los aislados de bacilos gram negativos de mayor presentación. Se observó resistencia elevada a ampicilina, cefalosporinas de tercera generación ciprofloxacino y gentamicina. Los carbapenémicos, fosfomicina, colistina y amikacina, resultaron ser los antimicrobianos más activos *in vitro*.

Los resultados del estudio sugieren que las infecciones neonatales por bacilos gram negativos, constituyen un problema de salud en hospitales de La Habana, asociadas a una elevada resistencia a antimicrobianos de primera línea en el tratamiento de dichas infecciones y revelan la necesidad de un monitoreo continuo de la susceptibilidad antimicrobiana de estos patógenos.

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ATMs: Antimicrobianos

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

LNR-IAAS/IPK: Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”

BNF: Bacilos gram negativos no fermentadores

IAAS: Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

MDR: Multi-drogo-resistencia

ITU: Infección del tracto urinario

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, de sus siglas en inglés

CLSI: Comité Internacional de Estandarización de Laboratorio Clínico, de sus siglas en inglés

SNC: Sistema Nervioso Central

ÍNDICE

I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Marco teórico	5
III.1. Incidencia de la infección neonatal en Cuba y el mundo.....	5
III.2. Definiciones.....	6
III.3. Clasificación de la infección neonatal.....	6
III.4. Etiología y patogenia.....	7
III.5. Factores de riesgo.....	9
III.5.a. Factores de riesgo neonatales.....	9
III.5.b. Factores de riesgo maternos.....	10
III.5.c. Factores de riesgo ambientales.....	11
III.6. Manifestaciones clínicas.....	11
III.7. Formas clínicas.....	12
III.8. Diagnóstico microbiológico de la infección del recién nacido.....	12
III.9. Tratamiento antimicrobiano.....	14
III.10. Resistencia bacteriana en las UCIN.....	16
III.10.a. Resistencia a β -lactámicos en bacilos gram negativos.....	17
III.10.a.1. Resistencia natural a β -lactámicos en algunas enterobacterias.....	17
III.10.a.2. Resistencia adquirida.....	19
III.10.a.3. Resistencia enzimática a β -lactámicos en gram negativos.....	19
III.10.a.4. β -lactamasa de espectro extendido (BLEE).....	19
III.10.a.5. β -lactamasa tipo Amp C.....	20
III.10.a.6. β -lactamasas de tipo carbapenemasas.....	21

III.10.b. Resistencia a aminoglucósidos.....	21
IV. Materiales y Métodos.....	23
IV.1. Tipo de estudio.....	23
IV.2. Universo y muestra.....	23
IV.3. Operacionalización de variables.....	23
IV.4. Procedimientos.....	23
IV.5. Análisis y procesamiento estadístico.....	26
IV.6. Consideraciones Éticas.....	27
V. Resultados y Discusión.....	28
V.1. Conclusiones.....	46
V.2. Recomendaciones.....	47
VI. Referencias Bibliográficas.....	48

I. Introducción

Las infecciones neonatales despiertan una preocupación justificada tanto en la familia de los niños como en el personal sanitario, por el pronóstico grave de algunas de ellas en relación con la supervivencia y las posibles secuelas. Esto motiva que sean objeto de numerosas investigaciones para su prevención y tratamiento ⁽¹⁾.

A pesar de los avances en la terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, las infecciones representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en neonatos ⁽²⁾.

La infección neonatal es el proceso patológico que se origina por la invasión de microorganismos patógenos o potencialmente patógenos en tejidos normalmente estériles, fluidos o cavidades corporales. Se clasifica en dependencia del tiempo de aparición en infección neonatal precoz o tardía ⁽³⁾.

La sepsis es la más grave, puesto que su letalidad puede llegar hasta 50%. La incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre 0,6% y 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre 20 y 40% de todos los nacidos vivos ⁽⁴⁾.

El período neonatal es riesgoso con múltiples oportunidades de exposición a microorganismos patógenos. La prematuridad y el bajo peso al nacer son los principales factores de riesgo de infección, que se incrementa con la asociación de otros factores, como la exposición a procedimientos invasivos, estancia hospitalaria prolongada y uso de antibióticos de amplio espectro ⁽⁵⁾.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017, 46% de las defunciones en niños menores de 5 años fueron en recién nacidos, las infecciones ocuparon el segundo lugar como causa directa de la muerte ⁽³⁾.

Las tasas de infección neonatal varían según la región geográfica, recursos económicos, sanitarios, riesgos maternos y fetales. En América Latina la incidencia de sepsis oscila entre 3,5 y 8,9%, sin embargo, en países industrializados como Estados Unidos de América, dicha incidencia se reporta entre uno y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos ⁽⁶⁾.

La infección neonatal de etiología bacteriana se origina principalmente por cocos gram positivos y bacilos gram negativos, en este último grupo se destacan miembros de la familia *Enterobacteriaceae* como, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* y bacilos no fermentadores (BNF) como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (7). El manejo de las infecciones por bacilos gram negativos constituye el mayor desafío para el Neonatólogo, dada la capacidad que tienen los mismos de desarrollar resistencia a antimicrobianos (ATMs) de elección en el tratamiento de esta entidad clínica. Al mismo tiempo la inversión económica en alternativas terapéuticas y el número de nuevos fármacos frente a estos patógenos han decrecido de forma significativa (2,8).

En Cuba, en 2016 la tasa de mortalidad neonatal precoz fue de 1,6 y la neonatal tardía 0,7 por cada 1000 nacidos vivos y las infecciones constituyen la tercera causa de mortalidad (9). Estudios puntuales sobre sepsis neonatal en el país, destacan a *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.* y *Serratia spp.* entre los primeros agentes etiológicos de la infección hospitalaria por bacilos gram negativos (10,11).

Para el diagnóstico de la infección neonatal se utilizan criterios clínicos y parámetros de laboratorio. No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección del neonato, el médico no puede esperar los resultados microbiológicos para iniciar la terapia antibiótica. Por tal motivo todos los pacientes con sospecha de infección neonatal reciben tratamiento antimicrobiano empírico ya que el retraso en instituirlo se asocia con la aparición de complicaciones y con un incremento apreciable en la mortalidad (12,13).

Los ATMs son los medicamentos más utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas de Atlanta, estos se utilizan mal o son innecesarios hasta en 50% de las Indicaciones. Administrar ATMs a prematuros se asocia con aumento de ecogenicidad periventricular, retinopatía del prematuro, infecciones por hongos y mortalidad (14).

Las investigaciones que aportan evidencias del comportamiento de la infección neonatal por bacilos gram negativos y los patrones de susceptibilidad de los mismos son escasas en Cuba. Para identificar nuevos agentes, guiar el tratamiento empírico,

reconocer epidemias y vigilar tendencias, se debe tener en cuenta la vigilancia clínica, epidemiológica y microbiológica que permita minimizar riesgos y por ende morbilidad y mortalidad. Por lo que el Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (LNR-IAAS/IPK) se propuso el desarrollo de la presente investigación.

A propósito de esta problemática nos planteamos las siguientes preguntas científicas.

¿Cuáles son los microorganismos gram negativos más comunes causantes de infección en los recién nacidos ingresados en hospitales de La Habana?

¿Cuáles son las formas clínicas predominantes y los factores de riesgo asociados a la infección?

¿Cómo se comporta la susceptibilidad antimicrobiana en estos agentes?

El presente estudio permitirá la obtención de información sobre la magnitud y tendencias de la infección por patógenos gram negativos, proporcionará datos útiles para la selección de la terapia empírica adecuada, lo que permitirá influir de manera positiva en la calidad de la atención neonatal.

II. Objetivos

General:

Aportar evidencias sobre el comportamiento clínico y microbiológico de patógenos gram negativos causantes de infecciones neonatales, en hospitales de La Habana, durante el período de septiembre 2017-julio 2018.

Específicos:

- ✓ Determinar formas clínicas más frecuentes y clasificación de la infección.
- ✓ Describir factores de riesgo asociados a la infección neonatal.
- ✓ Identificar los microorganismos gram negativos causantes de infección en los neonatos objetos de estudio.
- ✓ Determinar la susceptibilidad de los patógenos aislados a antimicrobianos de interés en servicios de Neonatología.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 Incidencia de la infección neonatal en Cuba y en el Mundo

El perfil microbiológico de la infección neonatal varía considerablemente según, país, ciudad u hospital, de ahí que a nivel mundial se registren de 4 a 27 casos por cada 1000 nacidos vivos. Por su parte, en los países desarrollados se estima que 1,9% de los recién nacidos con bajo peso extremo presentan infección neonatal temprana y 26% de ellos mueren ⁽¹⁵⁾.

La OMS calcula que en todo el mundo fallecen casi 5 millones de recién nacidos al año y 98% ocurren en países en desarrollo. De 30 a 40% de las muertes neonatales tienen relación con las infecciones. Se estima además que en los primeros 28 días de vida, entre 5 a 10 de cada 1000 recién nacidos vivos contraen infección y la incidencia entre los pacientes internados en UCIN es de 18 a 30% ⁽¹⁶⁾.

La incidencia de la sepsis neonatal por cada mil nacidos vivos varía de 7,1 a 38 en Asia, de 6,5 a 23 en África, y de 3,5 a 8,9 en América del Sur y el Caribe. En comparación con las tasas reportadas en Estados Unidos y Australia que varían desde 1,5 a 6 por cada mil nacidos vivos ⁽¹⁷⁾.

En Cuba, aunque existen pocas publicaciones sobre el tema, las tasas nacionales sobre la incidencia y mortalidad por sepsis neonatal son bajas. No obstante, estudios realizados en diferentes regiones del país, confirman que esta entidad clínica está presente en los hospitales con servicios de neonatología ⁽¹⁸⁾.

En el Hospital Abel Santamaría Cuadrado en Pinar del Río, en el período 1987-1996, declaran una tasa de sepsis neonatal tardía de 7,4%, siendo la primera causa de muerte, con incrementos de su incidencia entre 1994 a 1996 ⁽¹⁹⁾.

En el Hospital Universitario América Arias de La Habana, se realizó un estudio sobre el comportamiento de la infección neonatal en una UCIN, desde enero de 2007 hasta diciembre de 2008, donde entre los pacientes con prematuridad, bajo peso y crecimiento intrauterino retardado, 72,9 % desarrolló sepsis grave ⁽¹⁰⁾.

Según las estadísticas, el servicio de Neonatología del Hospital “Dr. Agustino Neto” de la provincia Guantánamo, en 2014 presentó una tasa de sepsis de 4,5 por cada 100 egresados ⁽²⁰⁾.

En Cuba en el año 2015, se infectaron en todo el país un total de 1729 neonatos y fallecieron por esta causa 69 pacientes, en el 2016 se infectaron 1569 neonatos con 63 fallecidos y en 2017 se infectaron 1908 neonatos con 69 fallecidos ⁽⁹⁾.

III.2 Definiciones

La medicina es una ciencia muy dinámica que está en constante actualización y la correcta utilización de la nomenclatura que se emplea es importante cuando nos auxilia en la mejor comprensión de una enfermedad ⁽¹⁾.

Hace algunos años hablábamos de sepsis como sinónimo de infección, pero en la actualidad no es así. El término infección se emplea para designar a la entrada, establecimiento y multiplicación del agente infeccioso en la superficie o en el interior del huésped, que origina siempre una respuesta inmunológica y que puede ir acompañada de una respuesta clínica con signos y síntomas (enfermedad infecciosa), o puede no expresarse clínicamente (infección inaparente) ^(21,22).

A partir de una conferencia de consenso que se celebró en 1992 por la «Society of Critical Care Medicine» y el «American College of Chest Physicians», el término «sepsis» sufrió importantes precisiones ⁽²³⁾. Las mismas se revisaron por última vez en la «Conferencia Internacional para las definiciones de sepsis» del año 2001, donde otras sociedades como «European Society of Intensive Care Medicine», «American Thoracic Society» y la «Surgical Infection Society», también avalaron estas precisiones. Así vemos que en la actualidad el término sepsis pasó a ser sinónimo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debido a una infección. En otras palabras, se define como la presencia sospechada o documentada de una infección más el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^(24,25).

III.3 Clasificación de la infección neonatal

Las infecciones neonatales se pueden clasificar según el momento en que aparecen los síntomas en:

Precoz: Se presenta entre las primeras 48 a 72 horas de vida.

Se relacionan con complicaciones que ocurren durante el embarazo y el parto, que se consideran factores de riesgo de infección fetal, la fuente de infección es la madre, con

frecuencia se manifiestan en forma de enfermedad sobreaguda, generalmente afecta las vías respiratorias y tiene una mortalidad de 50% ⁽²⁶⁾.

El contagio se produce de manera vertical antes o durante el parto, cuando los gérmenes que se localizan en el canal genital materno contaminan al feto por vía ascendente, hasta alcanzar el líquido amniótico o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por dicho canal ^(27,28).

Tardía: Pasadas las primeras 72 horas hasta los 30 días de vida. Sin embargo, algunas características propias del neonato (edad gestacional corregida, patógeno causal, entre otras) pueden extender esta definición hasta los 90 días de nacido ⁽²⁹⁾.

En este caso los microorganismos patógenos provienen del ambiente que rodea al recién nacido ya sea hospitalario, comunitario y también por patógenos provenientes de la madre, la presentación clínica es lenta, progresiva y focal, con una mortalidad de 20% ^(27,30).

III.4 Etiología y patogenia

Los patógenos causantes de infección o sepsis neonatal de aparición precoz pueden invadir el torrente sanguíneo del recién nacido directamente por la adquisición transplacentaria del agente infeccioso durante una bacteriemia materna, o más frecuente, por exposición al líquido amniótico infectado, o por el contacto con secreciones vaginales, cuello uterino o canal vaginal colonizados por microorganismos patógenos. Por lo tanto, el bebé puede adquirir la infección, ya sea en el útero o durante el nacimiento ⁽³¹⁾.

También la colonización de la piel y las membranas mucosas por patógenos involucrados en Corioamnionitis, se pueden manifestar clínicamente después del nacimiento, cuando las barreras pierden su integridad. Esta colonización también se puede dar por patógenos nosocomiales adquiridos a través de las manos del personal hospitalario o durante procedimientos diagnósticos y terapéuticos ⁽³²⁾.

En la sepsis, el patógeno ingresa en el espacio vascular y activa una serie de mecanismos celulares y humorales que inician una reacción inflamatoria sistémica. Dependiendo principalmente de factores como la virulencia del microorganismo, la cantidad del inóculo y su persistencia, la respuesta inflamatoria se manifiesta con la aparición de signos y síntomas que varían en su expresión y gravedad ⁽²⁷⁾.

En las infecciones de inicio precoz las bacterias más frecuentes son *Streptococcus agalactiae* y *E. coli*, que son los que con mayor frecuencia se aíslan del recto y vagina materna al final de la gestación (25).

E. coli es la segunda causa de sepsis bacteriana neonatal temprana, presente en 81% de los casos de recién nacidos pretérmino. Este patógeno es con frecuencia colonizador de la cavidad vaginal de la madre, los recién nacidos la adquieren justo antes del nacimiento. Algunos factores de virulencia han sido identificados específicamente como importantes en la sepsis neonatal por *E. coli*, el mejor descrito es el antígeno capsular K1 presente en algunas cepas, el cual se relaciona estrechamente con meningitis neonatal (33).

Otros patógenos asociados con menor frecuencia son *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, bacilos entéricos gram negativos como *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.*, se encuentran también otros gérmenes, como *Haemophilus influenzae* (no tipificable), *Candida spp.* y *Listeria monocytogenes*. La frecuencia de estos gérmenes varía en relación con la presencia de factores de riesgo propios de cada paciente y antecedente de procedimientos como cerclaje, amniocentesis o cordocentesis (13,29).

Las infecciones virales, incluyendo Enterovirus, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes Simple, también están implicadas en sepsis neonatal precoz y se deben tener en cuenta siempre como diagnóstico diferencial de la infección de origen bacteriano (22).

En los recién nacidos hospitalizados en UCIN las infecciones de aparición tardía son un problema frecuente y grave. Se relacionan con microorganismos localizados en los servicios de neonatología que se transmiten al niño por el personal sanitario (manos contaminadas) y por el material de diagnóstico y/o terapéutico contaminado (termómetros, fonendoscopios, sondas, catéteres, electrodos, biberones, empleo de fórmulas nutricionales elaboradas sin una adecuada desinfección, intubación orotraqueal, empleo de soporte ventilatorio, etc (29).

Entre los principales agentes causantes de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) en el recién nacido, se encuentran: *S. epidermidis* (el principal), *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otras bacterias gram negativas (16,28).

Los microorganismos que causan infección tardía pueden contaminar al recién nacido a nivel de la piel y/o mucosas respiratoria o digestiva y posteriormente, pueden causar infección local o atravesar la barrera cutáneo-mucosa y alcanzar el torrente circulatorio. Una vez en la sangre, los mecanismos defensivos del recién nacido los pueden destruir, o por el contrario pueden continuar dividiéndose de forma logarítmica y dar lugar a sepsis neonatal ⁽²⁰⁾.

III.5 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para adquirir infección se dividen en neonatales, maternos y ambientales ⁽³⁴⁾.

Los sitios potenciales de exposición a microorganismos patógenos incluyen el útero, el canal del parto, los procedimientos invasivos, el equipo de salud, la familia y la comunidad. Además de estos múltiples sitios de exposición y de los modos de transmisión de la infección, la inmunodeficiencia transitoria del neonato influye en la mayor susceptibilidad a las infecciones en este período de la vida ⁽³⁵⁾.

III.5 .a Factores de riesgo neonatales

Entre los factores de riesgo neonatales se encuentran, prematuridad, bajo peso al nacer, sexo masculino, Apgar menor de 6 a los 5 minutos, asfixia al nacer, crecimiento intrauterino retardado y defectos congénitos ⁽³⁴⁾.

Prematuridad: Se considera como el principal factor de riesgo de infección neonatal temprana ⁽³⁵⁾. Los prematuros presentan niveles bajos de Inmunoglobulina G en comparación con los nacidos a término, porque la transferencia materno-fetal de esta inmunoglobulina ocurre a partir de la semana 32 de gestación. Además de la inmadurez y la deficiencia en la función de la barrera de la piel, membranas y mucosas, ciertas células de defensa, como neutrófilos y monocitos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis. Esto convierte al recién nacido en un individuo con alto riesgo de contraer infecciones ⁽³⁶⁾.

Bajo peso al nacer:

La OMS calcula que aproximadamente 9% de los recién nacidos en América Latina y el Caribe tienen bajo peso al nacer y que 8% de los neonatos con peso entre 1000 y 1500 gramos desarrollan infección. La incidencia general de infección, es hasta 26 veces superior para el grupo de recién nacidos con menos de 1000 gramos ⁽³⁷⁾.

Sexo masculino: Varios estudios evidencian que los neonatos del sexo masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor para desarrollar infección neonatal. Una de las teorías propuestas sugiere la relación con un gen localizado en el cromosoma X que cumple la función de producción y síntesis en el timo de inmunoglobulinas, por tal motivo; el sexo femenino al poseer dos cromosomas X tiene mayor resistencia al desarrollo de infecciones ⁽³⁸⁾.

III.5.b Factores de riesgo maternos

Ruptura prolongada de membranas: Existe una asociación directa con infección neonatal y ruptura de membranas de más de 18 horas. Si la ruptura supera las 24 horas la probabilidad aumenta 10 veces más. La tasa de presentación de ruptura prolongada de membranas puede ser tan alta como 75% lo que genera un alto riesgo tanto para infecciones neonatales como para prematuridad ⁽³⁹⁾.

Infección genitourinaria materna: Incluye infección de vías urinarias, vaginitis y vaginosis, principalmente las no tratadas o parcialmente tratadas. Ciertos microorganismos presentes en el canal del parto pueden colonizar por vía ascendente las membranas placentarias y el contenido amniótico o contaminar el feto tras el paso por dicho canal. En Estados Unidos la prevalencia de detección de gérmenes patógenos en la vagina de mujeres gestantes oscila entre 10 a 30% ⁽⁴⁰⁾.

Corioamnionitis: La misma se presenta con mayor frecuencia como resultado del ascenso de bacterias de la vagina y el cuello uterino, la forma más común de debutar en la clínica es como un cuadro de ruptura prematura de membranas ovulares. Es la principal causa de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación, así como el detonante en mayor proporción de partos prematuros. Los fetos expuestos in útero al proceso inflamatorio de la placenta desencadenan un cuadro infeccioso sistémico en 50% de los casos ^(41,42).

El riesgo de corioamnionitis se incrementa también con el examen vaginal repetido (más de tres durante el trabajo de parto). De forma general, cualquier manipulación durante el trabajo de parto que promueva el ascenso de bacterias procedentes de la vagina al fluido amniótico aumenta el riesgo de infección neonatal ⁽⁴³⁾.

III.5.c Factores de riesgo ambientales

El cuidado intensivo neonatal se inició de manera conservadora en los años 60 del pasado siglo en los Estados Unidos de América. No fue hasta la introducción de la ventilación asistida y la 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. Más recientemente los esfuerzos se dirigen a los niños con peso al nacer menor de 750 gramos, esto lleva a un mayor número de procesos intervencionistas y al incremento de la incidencia de infecciones ⁽⁴⁴⁾.

La estancia hospitalaria prolongada en las UCIN, los procedimientos invasivos como uso de catéteres, sondas, ventilación mecánica, alimentación parenteral, presencia de otros neonatos colonizados, escasez de personal sanitario, el uso de antibioticoterapia de amplio espectro, la hospitalización prolongada y la higiene deficiente en la manipulación del recién nacido, son factores de riesgo para el desarrollo de infección neonatal ^(44,45).

III.6 Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos son inespecíficos, varían según la edad gestacional y la gravedad de la infección y requieren de un alto índice de sospecha y de vigilancia estricta, que permita asociar los hallazgos clínicos con antecedentes previamente analizados, para poder tomar una decisión adecuada y oportuna, encaminada bien sea al inicio de terapia antibiótica o no, dado que ambas decisiones involucran comorbilidades asociadas ⁽⁴⁶⁾.

El repertorio que tienen los recién nacidos para expresar enfermedad es muy limitado, lo que hace difícil basar un diagnóstico sólo en elementos clínicos ⁽⁴⁷⁾. Entre los signos y síntomas de infección en el recién nacido destacan la inestabilidad térmica, el letargo, la dificultad en la alimentación, distensión abdominal, residuo gástrico bilioso, palidez terrosa de la piel, síndrome de dificultad respiratoria, signos de shock, síndrome convulsivo, hepatoesplenomegalia, signos de coagulación intravascular diseminada y signos localizados de infección de piel, cordón umbilical o articulaciones. Es importante señalar que existen criterios objetivos que permiten sospechar una sepsis como fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración de conciencia, oliguria, mala perfusión periférica e inestabilidad hemodinámica ^(48,49).

III.7 Formas clínicas

De forma general las formas de presentación se dividen en:

Diseminadas: sepsis, bronconeumonía del recién nacido y meningitis.

Localizadas: piel y cordón umbilical (penfigoide, celulitis y onfalitis), conjuntivitis, infección del tracto urinario, sistema osteomioarticular, pulmonar y enteral (50,51).

III.8 Diagnóstico microbiológico de la infección del recién nacido

El diagnóstico clínico de infección en el recién nacido es difícil, pues los signos iniciales pueden ser mínimos, inespecíficos e indistinguibles de otros procesos no infecciosos. El conteo de leucocitos totales, neutrófilos y de las células inmaduras, así como los reactantes de fase aguda (proteína C y procalcitonina) son también poco específicos y requieren seguimiento y evaluación (52).

Por consiguiente, el hallazgo de microorganismos en muestras importantes como la sangre o líquido cefalorraquídeo, constituyen hasta la fecha, la única evidencia real de infección. Sin embargo, son múltiples los trabajos que destacan el bajo índice de episodios confirmados (53). Las limitaciones de los recursos materiales por problemas económicos que determinan demoras e interrupciones en el diagnóstico, constituyen la causa principal de esta dificultad. No obstante, también influye la falta de estandarización de los procedimientos utilizados, la ausencia de normas y programas para el control de la calidad en los laboratorios, la inadecuada capacitación del personal y el poco acceso a la información actualizada, esto unido regularmente, a la poca interrelación entre el laboratorio y el médico de asistencia, condiciona la toma de decisiones terapéuticas no pocas veces desacertadas y que determinan el uso inadecuado de los agentes ATMs (44,54).

Hemocultivo:

El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado a que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja (15 a 20%), alrededor de 75% de los neonatos con signos clínicos de sepsis definidos no presentan desarrollo bacteriano en el hemocultivo (55).

El volumen de sangre que se recomienda en neonatos para un hemocultivo es 1 ml, la sensibilidad de esta prueba con dicho volumen es de solo 30 a 40%, mientras que si se usan 3 ml la sensibilidad se incrementa entre 70 a 80%. Lamentablemente, es difícil

tomar mayores volúmenes, por el tamaño, el peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que pueden presentar como complicación ⁽⁵⁶⁾.

Ante la sospecha de sepsis u otra forma de infección neonatal es imprescindible la obtención de al menos dos cultivos de sangre periférica para incrementar la posibilidad de aislar el microorganismo responsable ⁽⁵⁷⁾.

A las 72 horas de incubación por métodos tradicionales, serán positivos 98% de los cultivos. Las técnicas de cultivo automatizadas o semiautomatizadas que se basan en la detección de CO₂ producido por el metabolismo bacteriano, permiten informar positividad de hemocultivos en menos de 24 horas. Aún con técnicas automatizadas, la positividad de los hemocultivos en sepsis neonatal es baja. Por tanto un resultado negativo en presencia de factores de riesgo y clínica compatible no descarta la infección, en ese caso el diagnóstico se valida con la clínica, y otros exámenes hematológicos y radiológicos ⁽⁵⁸⁾.

Urocultivo:

El urocultivo no está indicado en la infección de inicio precoz (sí en las tardías). La obtención de orina se debe hacer por punción vesical suprapúbica o sondaje vesical. En estas condiciones, la observación de gérmenes en el examen directo o el desarrollo de cualquier número de colonias es confirmatorio de infección ⁽⁵⁹⁾.

Estudio de líquido cefalorraquídeo:

La punción lumbar se debe realizar a cualquier niño cuyo curso clínico o datos de laboratorio sugieren fuertemente sepsis bacteriana y a recién nacidos que inicialmente empeoran con el tratamiento antimicrobiano ⁽⁵⁸⁾.

En los niños bacterémicos, la incidencia de meningitis puede ser tan alta como 23%. El hemocultivo solo, no se puede utilizar para decidir quién necesita una punción lumbar, debido a que los hemocultivos pueden ser negativos hasta en el 38 % de los niños con meningitis ⁽⁶⁰⁾.

La tinción de Gram es de gran utilidad y fiabilidad en el diagnóstico precoz, tiene la ventaja de confirmar la infección y de orientar acerca del tipo de germen. El cultivo del líquido cefalorraquídeo constituye uno de los aspectos básicos, ya que es el dato más importante en el diagnóstico de infección meníngea. El gran inconveniente que plantea

es el retraso en la obtención del resultado que puede ser hasta de 48 horas. Además, el cultivo puede ser negativo por el uso previo de antibióticos en la madre o el niño ⁽⁶¹⁾.

Otros cultivos:

Se pueden realizar otros cultivos, procedentes de lesiones de piel, punta de catéter, aspirado y tubo endotraqueal entre otros que tienen valor orientador sobre la etiología de la infección. Su positividad puede indicar contaminación, pero la positividad de 3 o más exudados al mismo germen, en presencia de clínica séptica y hemocultivo negativo, resulta de gran valor en la orientación de la etiología de la infección ⁽⁶²⁾.

III.9 Tratamiento antimicrobiano

Las dificultades que presenta el diagnóstico confirmatorio de la infección neonatal generan incertidumbre en los médicos tratantes. En ocasiones, por temor a un deterioro del paciente, se decide clasificar de “sepsis” a un episodio e iniciar el tratamiento antibióticos sin tener un diagnóstico claro. Si bien esto es aceptable inicialmente por la alta vulnerabilidad de estos pacientes, cada sospecha clínica se debe evaluar para definir qué tan sólido es el diagnóstico y decidir por la continuación o suspensión de los antibióticos administrados ⁽⁶³⁾.

El uso de antibióticos de amplio espectro y el tratamiento prologando se asocia a mayor resistencia antibiótica en las UCIN y a efectos adversos en el neonato como candidiasis invasiva, enterocolitis necrotizante y muerte ⁽⁶⁴⁾.

Es imperativo conocer las tasas reales de infección en las UCIN e identificar los factores de riesgo de infección, para diseñar programas de intervención adecuados. El sistema de vigilancia epidemiológica es clave para la disminución de las infecciones neonatales y los costos asociados, permiten comparar los datos obtenidos a lo largo de los años y en distintas regiones o instituciones de manera que se puedan identificar aquellos con mayores deficiencias y priorizar los recursos ^(65,66).

Por la agresividad de los gérmenes y las características del paciente, las infecciones en el período neonatal determinan que el tratamiento se inicie con rapidez y de forma empírica, siguiendo y cumpliendo las líneas establecidas. Las alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los ATMs en esta edad de la vida, condicionan en el paciente el alargamiento de la semivida biológica de fármacos, que

puede incrementar la toxicidad, razón por la cual las políticas de antibióticos en los recién nacidos están limitadas (67,68).

El manejo empírico inicial de antibióticos se debe hacer basado en la epidemiología local y el conocimiento de la resistencia bacteriana que predomina en cada hospital. Una vez que se confirma la infección por el cultivo, se debe evaluar la necesidad de colocar antibióticos específicos según la sensibilidad del antibiograma, disminuyendo el espectro antimicrobiano y/o el número de antibióticos. Esto provoca disminución en la presión antibiótica lo que reduce: la resistencia bacteriana, los efectos adversos y los costos. Este momento es fundamental, ya que una correcta toma de decisiones redundará en el uso racional de antibióticos. Es importante recordar que la terapia antimicrobiana debe iniciar siempre que sea posible después de tomar las muestras para cultivo, con la finalidad de no inhibir el desarrollo del agente causal del cuadro clínico (67,69).

Las infecciones causadas por bacterias resistentes, así como el uso inadecuado de antibióticos con pobre actividad *in vitro*; se asocian con alta mortalidad, larga estancia hospitalaria e incremento en el tiempo de utilización de la ventilación mecánica (70).

Dada la frecuencia de gérmenes oportunistas, causantes de infecciones en recién nacidos, los esquemas de tratamiento con antibióticos se basan en combinaciones de β -lactámicos con aminoglucósidos, buscando a través del efecto sinérgico, incrementar la acción bactericida de los mismos (70,71).

Hasta hace pocos años, la mayoría de los esquemas terapéuticos se iniciaban con la combinación de ampicilina y gentamicina. No obstante, a punto de partida del incremento significativo de la resistencia en *E. coli* y otras bacterias gram negativas a la ampicilina, muchos lo sustituyeron por una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima), en combinación con gentamicina o amikacina (72).

Debido a la amplia diseminación de las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre bacterias gram negativas, es poco probable que ese esquema sea más eficaz que el anterior. Sin embargo, la combinación propuesta por otros autores (amoxicilina/sulbactam más amikacina) podría ser más efectiva, considerando la acción benéfica del sulbactam en estos casos, incluso en las infecciones por *Acinetobacter spp.* y otros BNF (73,74).

Cuando se presenta falla del tratamiento inicial, se debe ampliar el espectro antimicrobiano, así como la toma de cultivos de control. Las dosis varían de acuerdo a la edad cronológica y de gestación del neonato (72).

En las IAAS, el tratamiento empírico debe ser de amplio espectro teniendo en cuenta la flora prevalente en cada UCIN. Dentro de los antibióticos a utilizar se encuentran los β -lactámicos tipo cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), piperacilina-tazobactam, carbapenémicos, vancomicina y aminoglucósidos, todos ellos con una indicación específica. El uso de cefalosporinas de tercera generación no está indicado para el manejo de IAAS por la probabilidad de resistencia por inducción de β -lactamasas (51).

La ausencia de alternativas terapéuticas en el manejo de las infecciones por bacterias multiresistentes en UCI, revelan el papel esencial de otros antibióticos más “antiguos” (fosfomicina y colistina) en el tratamiento de estas patologías. La estrecha colaboración entre las sociedades científicas, autoridades sanitarias, laboratorios de investigación y la industria farmacéutica es ahora más que nunca necesaria para afrontar el reto de esta nueva era “postantibiótica” (75).

III.10 Resistencia bacteriana en las UCIN

Dada la gran variabilidad en la epidemiología de las infecciones neonatales que muestran los diferentes países, cada día se hace más difícil comparar la resistencia antimicrobiana. No obstante, la comparación de algunos estudios dentro de la misma unidad, muestran un incremento significativo de la resistencia a los fármacos más empleados en el tratamiento frente a bacilos gram negativos (β -lactámicos y aminoglucósidos) (14,76).

La resistencia bacteriana continúa en aumento a nivel mundial, al mismo tiempo el tratamiento de infecciones tanto adquiridas en la comunidad como en los hospitales constituye un reto. Se calcula que aproximadamente entre 50% y 60% de más de dos millones de infecciones hospitalarias en los Estados Unidos son causadas por bacterias resistentes, y que son responsables de cerca de 77.000 muertes por año (77).

Los factores que contribuyen a este fenómeno son múltiples, el intercambio de material genético entre las poblaciones origina la aparición de cepas bacterianas nuevas, lo que

resulta ventajoso especialmente si el Ácido Desoxirribonucleico adquirido codifica la resistencia a los antibióticos ⁽⁷⁸⁾.

Las definiciones de resistencia se clasifican según el número y la clase de antibióticos afectados. La Multi-Drogo-Resistencia (MDR) se define como la ausencia de sensibilidad por lo menos a un fármaco en tres o más de las categorías de antibióticos; la resistencia extrema (*Extensively Drug-Resistant*, XDR) se refiere a la ausencia de sensibilidad por lo menos a un agente en todas las categorías de ATMs excepto en dos de ellas o menos y la resistencia a todos los ATMs se define como resistencia a todas las categorías de antibióticos ^(79,80).

Esta situación es especialmente preocupante en las bacterias agrupadas dentro del acrónimo “ESKAPE”: *E. faecium* resistente a vancomicina, *S. aureus* resistente a meticilina, *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasa, *A. baumannii* (resistente a carbapenémicos), *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.* (*multirresistentes*) por su capacidad para “escapar” de la actividad de múltiples antibióticos. La ausencia de nuevos antibióticos, especialmente para bacilos gram negativos MDR lleva a múltiples sociedades científicas a alertar sobre el problema, entre las que destaca la iniciativa de la Asociación Internacional de Swaps y Derivados, que propone desarrollar 10 nuevos antibióticos para el año 2020 ^(81,82).

III.10.a Resistencia a β -lactámicos en bacilos gram negativos

La resistencia a los betalactámicos está definida por distintos mecanismos (producción de enzimas, alteraciones de la permeabilidad, alteración de la diana, expresión de bombas de expulsión activa), el principal mecanismo de resistencia a β -lactámicos en bacilos gram negativos es el enzimático, por la producción de β -lactamasas, que pueden ser naturales de ciertas especies o adquiridas ^(83,84).

III.10.a.1 Resistencia natural a β -lactámicos en algunas enterobacterias

Como regla general las enterobacterias de interés clínico, con excepción de *Salmonella* y probablemente *Proteus mirabilis*, son portadoras de una β -lactamasa cromosómica natural y propia de cada especie ⁽⁸³⁾. Tanto *E. coli* como *Shigella spp.* son portadoras de una β -lactamasa cromosómica de clase C de Ambler que en su forma natural o salvaje se expresa a nivel muy bajo, y no confiere resistencia de relevancia clínica ⁽⁸⁵⁾.

Klebsiella spp., *Citrobacter koseri* y *Citrobacter amalonaticus*, entre otras especies, presentan resistencia de bajo nivel a aminopenicilinas (ampicilina) y carboxipenicilinas (ticarcilina) y sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (piperacilina), manteniéndose sensibles a cefalosporinas, monobactamas (aztreonam), carbapenemas (imipenem) y a las asociaciones con inhibidores de β -lactamasa (amoxicilina/ácido clavulánico). Esta resistencia se debe a la producción de una β -lactamasa cromosómica de clase A, con actividad penicilinasa, que en el caso de *K. pneumoniae* puede ser idéntica a la de tipo Hidroxil Sulfhídrico Variable (SHV-1 por su sigla en inglés), una β -lactamasa plasmídica clásica y en *K. oxytoca* se trata de la K1 que si se hiperproduce, se comporta como una BLEE ⁽⁸⁶⁾.

C. freundii, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *M. morganii*, *Serratia spp.*, *H. alvei*, producen una β -lactamasa cromosómica que le confiere a los aislamientos una resistencia natural característica. Se trata de una enzima del tipo Amp-C perteneciente al grupo 1 de Karen Bush (Clase C de Ambler). En las cepas salvajes esta se expresa en forma inducible. En condiciones basales (sin inducción), la cantidad de enzima sintetizada es mínima, pero en presencia de un β -lactámico inductor se comienzan a sintetizar copiosas cantidades de enzima. Este mecanismo es reversible, por lo tanto cuando el inductor desaparece nuevamente se retorna al estado de síntesis basal ⁽⁸⁷⁾. La expresión fenotípica de este mecanismo de resistencia será diferente de acuerdo al β -lactámico analizado. Si se trata de un buen inductor, sensible a la hidrólisis mediada por la β -lactamasa, su presencia provocará la síntesis de grandes cantidades de enzima que terminarán destruyéndolo. Por este motivo los aislamientos se comportarán como resistentes a dichos ATMs, este es el caso de las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), cefalosporinas de primera y segunda generación (cefalotina, cefaclor, etc) y cefamicinas (cefoxitina). Por el contrario, si la droga es buen inductor, pero resistente a la acción de la enzima, su presencia determinará la producción de elevados niveles de la misma, pero no se producirá la hidrólisis del antibiótico, ya que este es estable a su acción enzimática, por lo que se verán como sensibles en el antibiograma. Los carbapenemes (imipenem y meropenem) son ejemplos de este tipo de drogas ⁽⁸⁴⁾. El resto de los ATMs aunque son sensibles a la hidrólisis enzimática presentan escasa capacidad inductora, por lo que en su presencia no se activará el mecanismo de

inducción y por tanto, la producción enzimática se mantendrá en niveles basales. Los cuales son tan bajos que no logran destruir a la droga a pesar de que esta sea sensible a la hidrólisis. Como consecuencia del bajo poder inductor de estos ATMs los aislamientos serán sensibles a los mismos ⁽⁸³⁾. Este comportamiento se observa frente drogas como las carboxipenicilinas (ticarcilina carbenicilina), acilureídopenicilinas (mezlocilina y piperacilina), cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona) y monobactames (aztreonam). Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime y cefpirome) representan un caso particular, tienen bajo poder inductor y además son bastante resistentes a la hidrólisis mediada por la enzima ^(83,88).

III.10.a.2 Resistencia adquirida

III.10.a.3 Resistencia enzimática a β -lactámicos en gram negativos

La hidrólisis de β -lactámicos por medio de enzimas β -lactamasa es el mecanismo de resistencia más común para esta clase de antibióticos en bacterias gram negativas. Estos antibióticos (penicilina, cefalosporinas y carbapenémicos), se utilizan como tratamiento de primera elección en gran cantidad de infecciones neonatales, por lo que la detección de estas enzimas tiene un gran impacto clínico en la selección de la terapia a utilizar. Los genes que codifican estas enzimas se pueden encontrar en el cromosoma bacteriano o en los plásmidos, lo cual permite su fácil transferencia entre diferentes bacterias ^(88,89).

III.10.a.4 β -lactamasa de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE se reportan en múltiples especies de bacterias gram negativas, *Klebsiella spp.* y *E. coli* son los gérmes más implicados. Estas enzimas confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación y al aztreonam. Por otro lado son incapaces de hidrolizar cefamicinas (cefotetina, cefotetan) y carbapenémicos. Son inhibidas por inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Se han descrito varias familias de BLEE, siendo TEM, SHV y CTX-M las más prevalentes ⁽⁹⁰⁾.

La mayoría de las BLEE se han originado por medio de mutaciones espontáneas de β -lactamasa de espectro reducido por cambios en los aminoácidos en su sitio activo, lo que permite ampliar su capacidad hidrolítica. En la práctica, la presencia de cualquier tipo de infección moderada a grave por una bacteria productora de BLEE, debe llevar al

clínico a considerarla como resistente a las cefalosporinas de amplio espectro y a los monobactámicos ⁽⁹¹⁾.

Una característica importante de las BLEE es que son mediadas por plásmidos, lo cual les confiere la capacidad de diseminación entre diferentes especies. Además en el mismo plásmido que porta los genes de BLEE, pueden encontrarse genes que codifican resistencia para aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol, lo cual contribuye a la resistencia a múltiples antibióticos ⁽⁹²⁾.

III.10.a.5 β -lactamasa tipo AmpC

Estas β -lactamasas se caracterizan en su mayoría porque son resistentes a inhibidores (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam). Son activas sobre aztreonam, cefamicinas (como cefoxitina) y cefalosporinas de primera, segunda generación y en menor medida a cefalosporinas de tercera generación, las cefalosporinas de cuarta generación son las más estables. Son inhibidas por cloxacilina, oxacilina y ácido borónico ⁽⁷⁸⁾.

Estas enzimas se encuentran codificadas en cromosomas en una amplia variedad de bacterias gram negativas por ejemplo *Aeromonas spp*, *M. morgani*, *Providencia spp.*, *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* y *C. freundii*. También se han encontrado AmpC mediada por plásmidos en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Salmonella spp.*, especies que no tienen naturalmente expresión de AmpC cromosómico ⁽⁹³⁾.

Las bacterias con AmpC cromosómico, bajo condiciones normales, producen esta enzima en bajas cantidades, sin alterar significativamente la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, pueden ocurrir mutaciones espontáneas en los genes que regulan la producción de AmpC, lo cual lleva a la producción constitutiva de esta enzima en suficiente cantidad como para hidrolizar los antibióticos antes mencionados. Las bacterias que ya no regulan la producción de AmpC pueden ser seleccionadas durante la terapia con cefalosporinas de tercera generación y pueden acumularse en la microflora hospitalaria. Diferentes estudios demuestran altas prevalencias de aislamientos de este tipo en *Enterobacter spp*, lo cual se asocia al uso de cefalosporinas de tercera generación ^(92,94).

III.10.a.6 β -lactamasas de tipo carbapenemasas

En los últimos años se incrementa la preocupación por la gran diseminación de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos entre ellos, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* y *E. cloacae*, en los que el mecanismo implicado es la producción de β -lactamasas (carbapenemasas). Estas enzimas presentan la capacidad de hidrolizar carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) y la mayoría o todos los antibióticos β -lactámicos existentes ^(95,96).

Pueden estar presentes en el cromosoma bacteriano o en elementos genéticos móviles. Aunque las carbapenemasas inicialmente se consideraron poco frecuentes, los reportes recientes en la literatura generan preocupación entre los clínicos y los grupos de investigación por el reto terapéutico que representan y por su impacto en el desenlace clínico del paciente, ya que la resistencia a los carbapenémicos implica resistencia a otros β -lactámicos y a otros ATMs ^(97,98).

III.10.b Resistencia a aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos constituyen un grupo de agentes antibacterianos con interesantes propiedades para el tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente aquellas producidas por bacilos gram negativos aeróbicos ⁽⁶⁹⁾.

La resistencia se puede dar por tres eventos básicos:

- 1) Mutación cromosomal, que produce alteraciones en los sitios de unión al ribosoma.
- 2) Transporte inefectivo dentro de la célula bacteriana, que produce bajos niveles de resistencia cruzada para la mayoría de los aminoglucósidos.
- 3) La transformación del compuesto por enzimas modificadoras de los aminoglucósidos

^(83,99).

Este último, es uno de los mecanismos de mayor trascendencia clínica y el más estudiado, se dividen en tres grupos: Aminoglucósido-acetiltransferasas (AAC), Aminoglucósido-adeniltransferasas (AAD, actualmente designadas como ANT), conocidas también como nucleotidiltransferasas y Aminoglucósido-fosfotransferasas (APH) ⁽¹⁰⁰⁾.

Existen varias enzimas acetilantes como la AAC (3)-II, también denominada AAC (3)-V, capaces de inactivar la gentamicina, pero no a la amikacina y el tipo AAC (6)-I, que inactiva a la amikacina, pero no a la gentamicina. Estas enzimas pueden ser

bifuncionales siendo más eficientes y determinando cepas con un elevado nivel de resistencia para los aminoglucósidos. Arbekacina, uno de los fármacos del grupo de reciente introducción, parece ser el menos afectado ⁽¹⁰¹⁾.

En la mayoría de los casos, especialmente en los bacilos gram negativos, la resistencia a los aminoglucósidos está determinada por una o varias de estas enzimas. Cualquiera de los mecanismos señalados puede estar codificado sobre un plásmido o un transposón, lo que complica y facilita el proceso de extensión de la resistencia a estos compuestos ⁽¹⁰²⁾.

IV. Material y Método

IV.1 Tipo de estudio

En el período comprendido entre septiembre 2017-julio 2018, en el LNR-IAAS/IPK, se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal que incluyó 61 aislados de bacilos gram negativos causantes de infección neonatal en hospitales gineco-obstétricos y pediátricos de La Habana (Juan Manuel Márquez, Ramón González Coro, William Soler, Hijas de Galicia, Eusebio Hernández y Enrique Cabrera). Se estudió solo un aislado por paciente.

IV.2 Universo y Muestra

El universo de estudio estuvo constituido por 65 aislamientos correspondientes a bacilos gram negativos causantes de infecciones neonatales, remitidos al LNR-IAAS/IPK, procedentes de los hospitales antes mencionados.

La muestra se constituyó con 61 aislados confirmados como bacilos gram negativos en el LNR-IAAS/IPK que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

Aislados viables, no contaminados, gram negativos, que llegaron acompañados de una planilla de recolección de datos clínicos/epidemiológicos/microbiológicos, necesaria a los efectos de los objetivos del estudio. (Anexo1)

Criterios de exclusión:

Aislados que no resultaron gram negativos.

Cultivos contaminados o no viables.

Planilla de recogida de datos incompleta.

IV.3 Operacionalización de variables: Ver anexo 2

IV.4 Procedimientos que permitieron cumplimentar los objetivos trazados

Los aislados de gérmenes gram negativos que se recuperaron de diferentes muestras clínicas, en los laboratorios de microbiología de los hospitales que participaron en la investigación, se trasladaron en cuñas de agar infusión cerebro corazón al LNR-IAAS/IPK cumpliendo con las medidas de bioseguridad, con sistema básico de triple empaque recomendado por la OMS.

Conservación de los aislados

En el LNR-IAAS/IPK todos los aislados presuntivos de patógenos gram negativos se registraron y conservaron a -70°C en caldo Triptona Soja con Glicerol (15%) (Merck, Alemania) hasta su posterior identificación.

Confirmación de la identificación de los aislamientos de microorganismos gram negativos.

El material biológico se transfirió del medio de conservación por estrías a placas de Petri (100 x 13 mm) preparadas con agar McConkey (Biolife, Italia). Posteriormente se incubaron a 37°C (Incubadora Memmert, Alemania) durante 18 a 24 horas. Una vez corroborada la pureza del cultivo se inició la identificación por métodos convencionales, se realizó la tinción de Gram (Laboratorio de Productos Biológicos Finlay, Cuba) para la observación de sus características tintoriales, morfológicas y agrupación, prueba de oxidasa (BDH, Inglaterra) y Kliger (Biolife, Italia). La identificación se completó mediante sistema semiautomatizado API (BioMérieux, Francia), siguiendo las instrucciones del fabricante, se utilizó sistema API 20 E para la identificación de enterobacterias y sistema API 20 NE para la identificación de los bacilos gram negativos no enterobacterias y no fastidiosos.

Método Semiautomatizado API

Brevemente

Se preparó un inóculo en un tubo con 5 ml de solución salina al 0,85% y se ajustó la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica (Densimat, bioMérieux, Francia) correspondiente a la escala 0,5 de McFarland (10^8 - 10^9 UFC). Se inocularon las galerías API (BioMérieux, Francia) compuestas por cúpulas que contenían un medio reactivo en forma deshidratada, cada una correspondiente a las pruebas bioquímicas a realizar y se incubaron durante 24 horas en aerobiosis a 37°C. La lectura se realizó según las tablas recomendadas por el fabricante y para la interpretación de los resultados se empleó el software apiweb TM, en algunas ocasiones para la completa identificación fueron necesarias pruebas complementarias sugeridas por el software apiweb TM.

Estudio de la susceptibilidad antimicrobiana

Se llevó a cabo por el sistema automatizado Vitek 2 compact versión 6.019 (bioMérieux, Francia), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se utilizó la tarjeta AST-N 279, la cual contiene los siguientes antimicrobianos: ampicilina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactan, Imipenem, meropenem, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, sulfaprim y colistina. No se analizó en el actual estudio el resultado de la susceptibilidad de nitrofurantoína, ácido nalidíxico y sulfaprim por no ser antimicrobianos de interés en servicios de neonatología. En el caso de colistina como el sistema Vitek 2 compact no está recomendado para evaluar la susceptibilidad, la misma se comprobó por método de (Bauer Kirby) con tiras de gradientes y la interpretación se realizó según los puntos de corte definidos por normas EUCAST de 2017 ⁽¹⁰³⁾.

Casa comercial: E-test-CPM, Italia

Método automatizado Vitek 2 compact:

Brevemente:

A partir de una colonia aislada proveniente de un cultivo puro de 24 horas en agar McConkey, se preparó un inóculo en un tubo con 3 ml de solución salina al 0,85%, se ajustó la turbidez con el densitómetro DensiChek™ de 0,50 a 0,63 unidades de la escala de McFarland. Se colocó el tubo de ensayo con la suspensión bacteriana dentro de la gradilla especial (cassette), la tarjeta de identificación se colocó en la ranura cercana, se insertó el tubo de transferencia dentro del tubo con la suspensión correspondiente. Se colocó el cassette con las muestras en el sistema VITEK 2. Luego de 8 horas se obtuvieron los resultados, la interpretación se realizó según puntos de corte establecidos por normas EUCAST del 2017 ⁽¹⁰³⁾.

Para los antibióticos que no estaban contenidos en la tarjeta Vitek, Fosfomicina (200 µg), levofloxacino (5 µg), ceftriaxona (30 µg) se evaluó la susceptibilidad por método de (Bauer Kirby), con discos en agar Mueller-Hinton (Oxoid Ltd) y para la interpretación se tuvieron en cuenta los puntos de corte del CLSI del 2017 ⁽¹⁰⁴⁾.

Casa comercial: discos-CPM, Italia

Método de difusión en agar o Bauer-Kirby:

Brevemente:

A partir de un cultivo puro de 18 a 24h de crecimiento en agar McConkey, se preparó un inóculo en 3 ml de solución salina estéril, ajustando la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica (Densimat, bioMérieux, Francia) correspondiente a la escala 0,5 de McFarland (10^8 - 10^9 UFC). Se sembraron las placas previamente preparadas con agar Mueller-Hinton con un hisopo sobre la superficie del medio en tres direcciones. Luego de cinco minutos se depositaron los discos con la ayuda de una pinza estéril, presionándolos ligeramente sobre la superficie del agar. Las placas se incubaron a 37°C en aerobiosis durante 18 a 24 horas. Al día siguiente se midieron los halos de inhibición alrededor de cada disco, obteniendo la categoría de sensible, resistente e intermedio. La interpretación se realizó teniendo en cuenta puntos de corte del CLSI del 2017 ⁽¹⁰⁴⁾.

Se utilizaron las cepas controles:

Escherichia coli ATCC 25922

Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae ATCC 35657

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

Recolección de datos

Para la recolección de la información clínica y epidemiológica, se revisaron las historias clínicas de todos los neonatos en los que se confirmó infección por bacilos gram negativos durante el período de estudio, las cuales se solicitaron en el archivo del hospital correspondiente con previa autorización del Comité de Ética y del jefe del servicio de neonatología de cada hospital. Para este fin se utilizó una planilla de recolección de datos, que se presenta en el (**Anexo 1**) la cual se llenó con la participación del médico responsable del servicio de neonatología, el médico responsable del laboratorio de microbiología del hospital correspondiente y la autora de la investigación.

IV.5 Análisis y procesamiento estadístico

Los resultados se procesaron mediante los programas Microsoft Excel 2016 y se presentaron en gráficos y tablas de contingencia estadística. Se utilizaron medidas de

estadística descriptiva como la frecuencia y el porcentaje para el análisis y la presentación de los mismos.

IV.6 Consideraciones Éticas

La información que se obtuvo en el estudio se utilizó solo con fines investigativos y se mantuvo la confidencialidad por los investigadores. No fue necesaria la firma de un consentimiento informado del paciente por no proceder en este tipo de investigación. El modelo de recolección de datos se archivó en el LNR-IAAS/IPK.

Para el trabajo en el laboratorio se tuvieron en cuenta las prácticas, procedimientos y los equipos de seguridad correspondientes al nivel de seguridad biológica II, según establece la Resolución No. 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, de fecha 8 de octubre de 2006 ⁽¹⁰⁵⁾.

El estudio contó con la aprobación del Programa Materno Infantil y con la del Comité de Ética de los hospitales que participaron en la investigación.

Se llevó a cabo una retroalimentación de los resultados con los hospitales que remitieron aislados al LNR-IAAS/IPK en la medida que se obtuvieron los mismos.

La presente investigación constituye una tarea del proyecto Fortalecimiento de la Vigilancia Nacional de la Resistencia Antimicrobiana en patógenos gram negativos causantes de IAAS y contó con la aprobación de la Comisión Científica Especializada y del Comité de Ética de la Investigación del IPK con el código CEI-IPK 39-17.

V. Resultados y Discusión

Las infecciones del recién nacido constituyen un desafío en los servicios de neonatología de todo el mundo, principalmente para los países en vías de desarrollo donde su incidencia es alta, sobre todo por la calidad y acceso a los servicios de salud y por el alto índice de pobreza. La enfermedad infecciosa neonatal es una causa importante de morbilidad, por esta razón es imprescindible el diagnóstico efectivo, precoz y específico, así como el tratamiento antimicrobiano adecuado ⁽¹⁰⁶⁾.

Estudios realizados en diferentes regiones del mundo sobre infección neonatal demuestran que las infecciones por bacterias gram negativas son cada vez más frecuentes. Estas últimas tienen facilidad para adquirir e intercambiar material genético, lo que explica la rapidez con que desarrollan resistencias a los ATMs ⁽¹⁰⁷⁾.

La tabla 1 muestra las formas clínicas y procedencia de las infecciones causadas por bacterias gram negativas en la población objeto de estudio. En los casos procedentes de la comunidad, la forma clínica predominante fue la ITU (87%). En las infecciones que aparecieron durante la estadía hospitalaria la sepsis ocupó el primer lugar (63,3%), seguido de infección respiratoria (13,3%). No se detectó en la investigación infección del Sistema Nervioso Central (SNC).

Tabla 1. Formas clínicas y procedencia de las infecciones neonatales por bacterias gram negativas. La Habana, 2017-2018

DIAGNÓSTICO AL INGRESO O TIPO DE INFECCIÓN	TOTAL		INFECCIÓN PROCEDENTE DE LA COMUNIDAD (n=31)		INFECCIÓN QUE APARECE DURANTE ESTADÍA HOSPITALARIA (n=30)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sepsis	19	31	0	0	19	63,3
Infección Respiratoria	4	7	0	0	4	13,3
Infección Urinaria	30	49	27	87	3	10
Infección del SNC	0	0	0	0	0	0
Infección Cutánea	3	5	2	6,5	1	3,3
Conjuntivitis	5	8	2	6,5	3	10
TOTAL	61	100	31	100	30	100

Se calcula que hasta 2% de los fetos se infectan intraútero y hasta 10% de los recién nacidos se infectan durante el parto o durante el primer mes de vida ⁽¹⁰⁸⁾. La incidencia de infecciones es cada vez mayor en los últimos años, esto se debe en parte a la mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros, puesto que están expuestos a métodos invasivos durante su estadía hospitalaria ⁽¹⁰⁹⁾. En el recién nacido predominan las infecciones de transmisión vertical y las asociadas a la asistencia sanitaria que se manifiestan en los primeros días de nacido o durante la estadía hospitalaria del neonato ⁽¹¹⁰⁾. Entre 33 a 66% de los recién nacidos admitidos en UCIN son diagnosticados con infección en algún momento de su estancia. La sepsis constituye una de las manifestaciones más graves y además se puede presentar como complicación de una infección localizada o de otra enfermedad del neonato, está asociada generalmente a múltiples factores de riesgo ⁽¹¹¹⁾.

A pesar de que no encontramos reportes en Cuba donde se especifique la procedencia de infecciones neonatales por bacilos gram negativos, resalta en la investigación actual que la ITU aportó el mayor número de casos de origen comunitario, lo que está en concordancia con lo que plantean Alfonso y colaboradores en 2018 en Chile, al estudiar 508 neonatos febriles procedentes de la comunidad, señalan que la ITU (75%) constituyó el motivo de ingreso principal ⁽¹¹²⁾.

En el hospital gineco-obstétrico de Guanabacoa, Campo y colaboradores en 2011, estudiaron 47 nacidos vivos que desarrollaron infección durante su estadía hospitalaria, reportan que las formas clínicas que predominaron fueron, sepsis (54,7%) e infección pulmonar (27,6%) ⁽¹¹³⁾. De igual manera Márquez y colaboradores en Pinar de Río en 2015, en un estudio que incluyó neonatos ingresados en UCIN con IAAS, señalan que entre los infectados, la sepsis (52%) y la infección respiratoria (17,7%) fueron las formas clínicas de mayor presentación ⁽¹⁹⁾. Resultados similares señalan García y colaboradores en México en 2015, en recién nacidos con múltiples factores de riesgo infectados durante su estadía hospitalaria, reportan predominio de sepsis (62,8%) e infección respiratoria (19,4%) ⁽¹¹⁴⁾. Lo que apoya la relevancia de estas dos entidades clínicas en neonatos hospitalizados.

La figura 1 muestra la clasificación de las infecciones por bacterias gram negativas presentes en el período estudiado, el porcentaje se calculó agrupando a los pacientes de acuerdo al tipo de infección que presentaron. Nótese que predominaron las infecciones de presentación tardía en la mayoría de los casos, ITU (100%), sepsis (79%), infección cutánea (100%), conjuntivitis (60%) e infección respiratoria (50%).

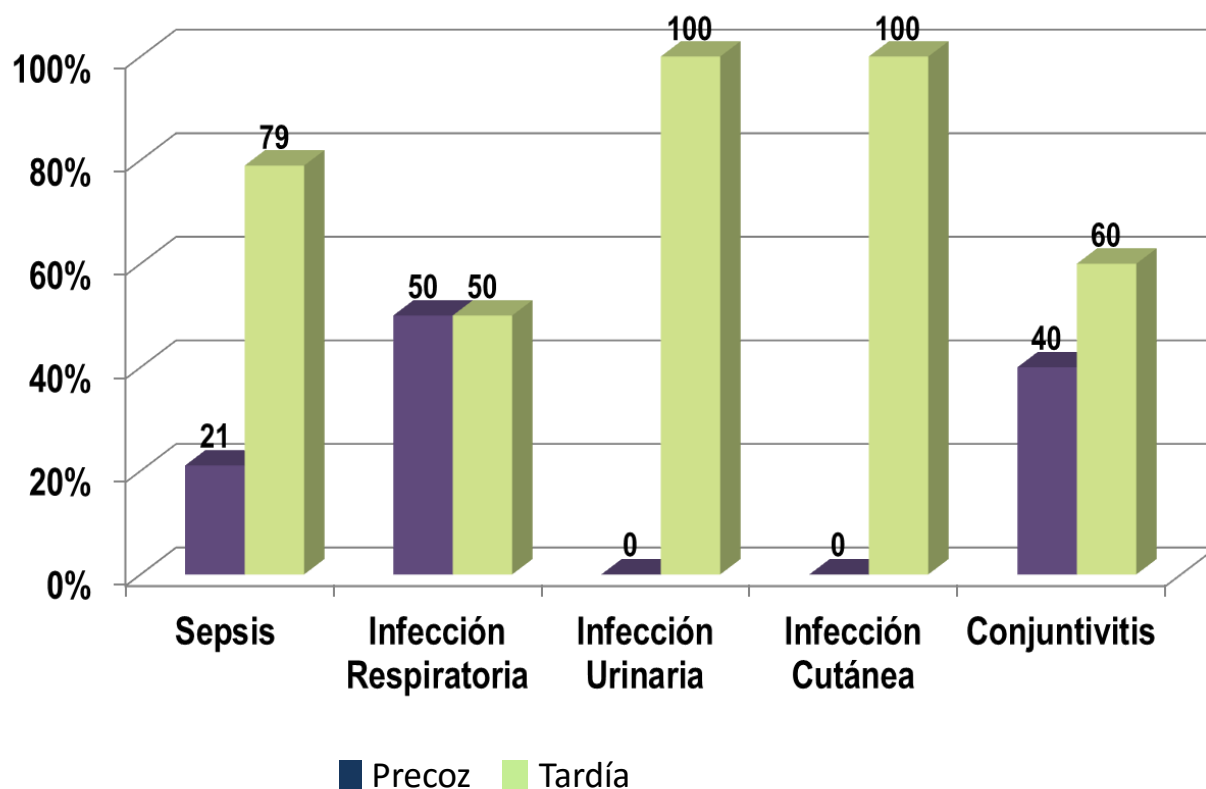


Figura 1. Infecciones por bacterias gram negativas según su clasificación. La Habana, 2017-2018.

En los cuadros de infección neonatal no siempre es posible identificar el agente causal, hecho que se relaciona con algunos factores como, el inicio de primeras dosis de manejo antibiótico antes de la toma de muestra y las condiciones y aspectos específicos a la hora de tomar las mismas ⁽⁶⁵⁾. El diagnóstico presuntivo de infección neonatal es más frecuente en eventos de inicio precoz, mientras que la confirmación microbiológica es más usual en infecciones de inicio tardío ⁽⁵¹⁾. Lo que podría explicar la superioridad en el actual estudio de infecciones de inicio tardío, puesto que todos son eventos confirmados.

Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados por Pérez y colaboradores en Cuba en 2015, cuando señalan un porcentaje superior en infecciones de presentación tardía (70%) ⁽⁵⁴⁾. Genes y colaboradores en Paraguay en el año 2013, al analizar durante 11 años recién nacidos infectados, señalan que 3,8% presentó infección precoz y 96,2% infección tardía ⁽¹¹⁵⁾. Estudios realizados en Nepal en 2015 ⁽¹¹⁶⁾ y en Israel en 2016 ⁽¹¹⁷⁾, reportan en pacientes con infección neonatal confirmada predominio en las de inicio tardío (71,2 a 75% respectivamente).

Los resultados difieren de los notificados por Alfonso y colaboradores en Cuba en 2016, cuando señalan predominio de infecciones de inicio precoz (72,5%) ⁽¹¹⁸⁾. De igual forma Pérez y colaboradores en Colombia en 2018, en un estudio de 4 años, identificaron pacientes con sepsis neonatal confirmada y 70% correspondió con sepsis temprana ⁽¹¹⁹⁾. Estas diferencias pudieran estar relacionadas con que en ambos estudios predominaron las infecciones respiratorias y estuvieron presentes factores de riesgo para infección precoz como, Corioamionitis materna, fiebre materna intraparto y ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, los cuales no se encontraron en el estudio actual.

En la tabla 2 se muestra la frecuencia de factores de riesgo en los neonatos estudiados, el uso de catéter resultó ser el principal (47%) seguido de estancia prolongada en el servicio de neonatología (38%), bajo peso al nacer (38%) y prematuridad (33%). El uso de sonda nasogástrica (25%), alimentación parenteral (25%) y ventilación mecánica invasiva (23%), fueron factores de riesgo que se presentaron también con alta frecuencia.

Tabla 2. Frecuencia de factores de riesgo en los neonatos estudiados. La Habana, 2017-2018.

FACTORES DE RIESGO	TOTAL(61)	
	No.	%
Uso de Catéter	29	47
Sonda nasogástrica	15	25
Ventilación mecánica invasiva	14	23
Alimentación parenteral	15	25
Antibioterapia previa	9	15
Estancia prolongada en servicio de neonatología	23	38
Infección Genito-Urinaria en el último trimestre	10	16
Bajo peso al nacer	23	38
Prematuridad	20	33
Otros	13	21

Existen múltiples factores que favorecen el desarrollo de infecciones en el neonato, sin embargo, en cada hospital de los diferentes países e incluso dentro del mismo país, es posible encontrar que la relevancia de cada uno de estos factores es diferente ⁽¹²⁰⁾.

El acceso vascular constituye una de las herramientas indispensables para el manejo de los recién nacidos hospitalizados, debido a que hasta 90% de los pacientes requieren la administración de tratamiento parenteral, sin embargo, su colocación y permanencia es también un factor de riesgo para complicaciones neonatales ^(18,120).

La incidencia de infección neonatal está inversamente relacionada a la edad gestacional al nacimiento, con tasas que varían entre 46 a 54% en neonatos menores de 25 semanas, disminuyen a 29% en los de 25 a 28 semanas, y a 10% en los de 29 a 32 semanas de gestación ⁽¹²¹⁾.

Un estudio reciente publicado en 2016, realizado en el Hospital Eusebio Hernández Pérez en La Habana, que incluyó recién nacidos que desarrollaron infección asociada a los cuidados médicos, destaca que los factores de riesgo de mayor relevancia fueron, uso de catéter (86%), bajo peso (85%) y prematuridad (83%) ⁽¹²²⁾.

De Sousa y colaboradores en Brasil en 2014, al estudiar recién nacidos con sepsis confirmada, informan que la prematuridad (78%) sobre todo la edad gestacional por debajo de las 31 semanas, el peso al nacimiento menor de 1500g (85,4%) y los procedimientos invasivos (53,7%) fueron los factores de riesgo que predominaron ⁽¹²³⁾.

En 2017 se publica un metaanálisis sobre infecciones en neonatos, en 36 artículos analizados señalan que la mayoría de dichas enfermedades están relacionadas con el ambiente insalubre y con las manos de los trabajadores de la salud, y que la relevancia de cada uno de los factores de riesgo es diferente, dependiendo del paciente, el manejo del mismo y las morbilidades asociadas, en esta revisión las infecciones fueron más frecuentes en neonatos con prematuridad y bajo peso (75,2%), uso de catéter (60,9%) y otros procedimientos invasivos (46,5%) ⁽¹²⁴⁾.

Es importante señalar que en el estudio predominó la ITU de origen comunitario, la cual podría estar relacionada con posibles anomalías del tracto urinario, principalmente reflujo vésico-ureteral ⁽¹²⁵⁾, en el momento del estudio se confirmó la presencia de esta entidad clínica solo en 3 neonatos del sexo masculino. También influyen factores higiénicos, debido a que los recién nacidos son incontinentes y por la cercanía del ano con la uretra, puede ocurrir colonización y ascenso de microorganismos al tracto urinario superior, hecho que se favorece con el uso de pañales desechables ⁽¹²⁶⁾. Este último factor de riesgo no se muestra en el estudio por no estar recogido en la Historia Clínica.

La figura 3 muestra la distribución de los aislamientos de bacterias gram negativas según el tipo de muestra, donde los mayores porcentajes fueron obtenidos a partir de muestras de orina (45,9%) y de sangre (26,3%).

Teniendo en cuenta que la ITU y la sepsis fueron las infecciones más frecuentes, se explica que el aislamiento de bacterias gram negativas a partir de muestras de orina y sangre sea superior.

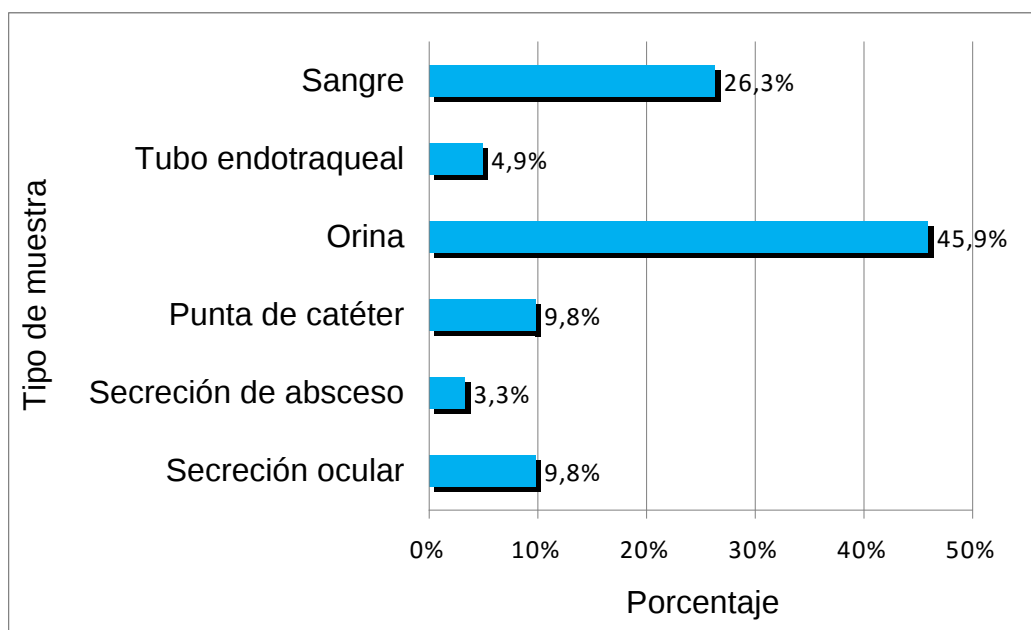


Figura 3. Distribución del porcentaje de aislados de bacterias gram negativas aisladas según el tipo de muestra (n= 61). La Habana, 2017-2018.

El hemocultivo se considera el “estándar de oro” para el diagnóstico de sepsis neonatal y el urocultivo es un examen obligatorio en todo neonato con sospecha clínica de infección tardía. Por tanto, son las muestras que más se utilizan para confirmar el diagnóstico de esta entidad clínica ⁽⁷¹⁾.

Resultados similares obtuvieron Pérez y colaboradores en Cuba en 2015, cuando reafirman que las bacterias gram negativas son causa frecuente de ITU y del torrente sanguíneo en neonatos, con porcentajes elevados de microorganismos aislados a partir muestras de orina (60%) y sangre (33,8%) ⁽¹²⁷⁾.

Por su parte Moros y colaboradores en España en 2013, refieren 40% de positividad en muestras de sangre y 19% en muestras de orina. Estas variaciones se relacionan con el predominio de sepsis como diagnóstico clínico en dicho estudio ⁽¹²⁸⁾.

En la figura 4 se refleja la distribución de cada una de las especies detectadas en la investigación, *E.coli* representó 47% de los aislamientos, seguido de *Klebsiella spp.* con 26%, en el género *Klebsiella* las especies que se presentaron fueron *K. pneumoniae* (18%), *K. ornithinolytica* (5%) y *K. oxytoca* (3%). Ocupó el tercer lugar *E. cloacae* (14%), en un porcentaje menor se encontraron las especies *S. marcescens* (6%) y *P. mirabilis* (5%). Se aisló en el estudio solo un BNF que correspondió con *S. maltophilia* (2%), lo que constituyó una alerta por las implicaciones terapéuticas para el manejo de este germen.

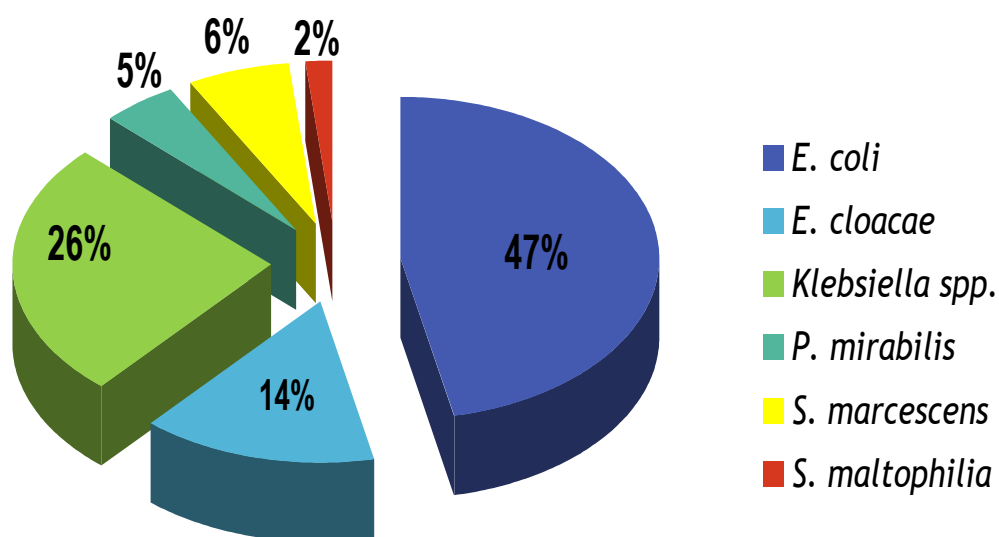


Figura 4. Distribución de los aislamientos de bacilos gram negativos causantes de infección neonatal según género y especie. La Habana, 2017-2018.

Los resultados evidencian el impacto de las enterobacterias como causa de infección en neonatos y contrastan con el no aislamiento de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, que también son bacilos gram negativos que circulan en servicios de neonatología.

Los bacilos gram negativos están implicados en una extensa variedad de infecciones, entre ellas 35% de las septicemias y 70% de las ITU ⁽⁵¹⁾. El principal reservorio de estos gérmenes es el tracto gastrointestinal donde adquieren concentración de hasta

10⁸ bacterias por gramo de materia fecal ⁽¹²⁹⁾. Debido a que los recién nacidos son incontinentes, contaminan permanentemente su piel y su medio ambiente. Una pequeña contaminación con materia fecal puede inocular miles de bacterias en las manos del personal que asiste a los recién nacidos, lo cual favorece la transmisión de las mismas a otros pacientes ⁽¹³⁰⁾.

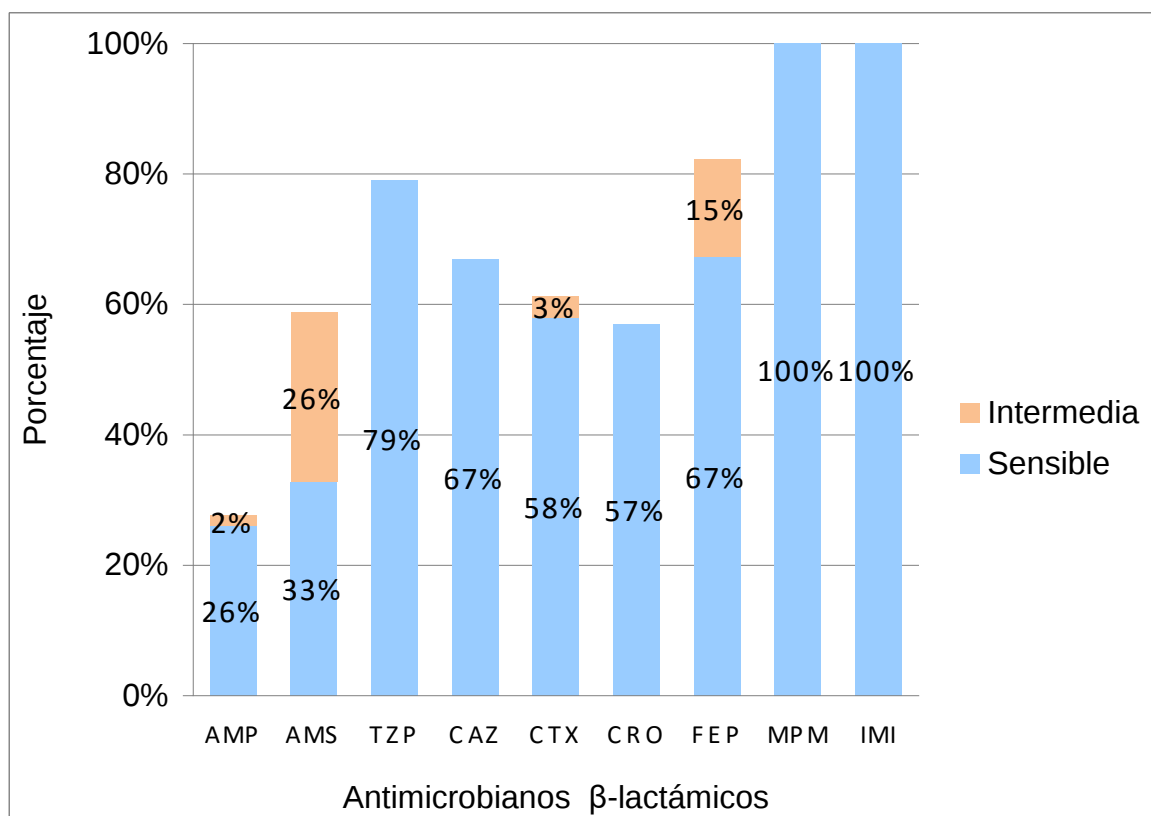
Estudios puntuales en la provincia de Santiago de Cuba en el año 2010 ⁽⁶⁹⁾ y en Pinar del Río en 2015 ⁽¹⁹⁾, reafirman a la familia *Enterobacteriaceae* como las bacterias gram negativas que se presentan con mayor frecuencia en servicios de neonatología.

En 2015 se publica un metaanálisis sobre infección neonatal en países de bajos ingresos, donde se evidencia que las enterobacterias son los principales bacilos gram negativos implicados en estas patologías, con superioridad de *K. pneumoniae* (12-33%), *E. coli* (9-19%), y *Enterbacter spp.* (8 a 10%) ⁽¹³¹⁾.

Los resultados de la presente investigación difieren de los obtenidos por Crivaro y colaboradores en Italia en 2015 ⁽¹³²⁾ y Mhosen y colaboradores en Egipto en 2017 ⁽¹³³⁾ ambos autores al estudiar neonatos atendidos en UCIN durante un año, informan superioridad para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* y en tercer lugar *K. pneumoniae*. Estas diferencias podrían estar relacionadas con las variaciones que tiene la etiología de la infección neonatal de causa bacteriana según país, hospital, época del año y factores de riesgo que tenga el paciente ⁽¹³⁴⁾ .

En la figura 6 se puede apreciar que los carbapenémicos, imipenem y meropenem fueron los ATMs con mayor actividad *in vitro* (100%), lo que reafirma a este grupo farmacológico como el tratamiento de elección en el manejo de infecciones graves ⁽¹³⁵⁾ y constituye una alerta para racionalizar el uso de los mismos.

En cuanto a piperacilina/tazobactam que es un antimicrobiano utilizado con frecuencia en UCI, se muestra que solo 79% del total de aislamiento resultó sensible, esto pone en evidencia que la resistencia a esta ureidopenicilina se está incrementando, de igual modo impone utilizarla de forma racional.



Leyenda

AMP: ampicilina AMS: ampicilina/sulbactam TZP: piperacilina/tazobactam
 CAZ: ceftazidima CTX: cefotaxima CRO: ceftriaxona FEP: cefepime
 MPM: meropenem IMI: imipenem

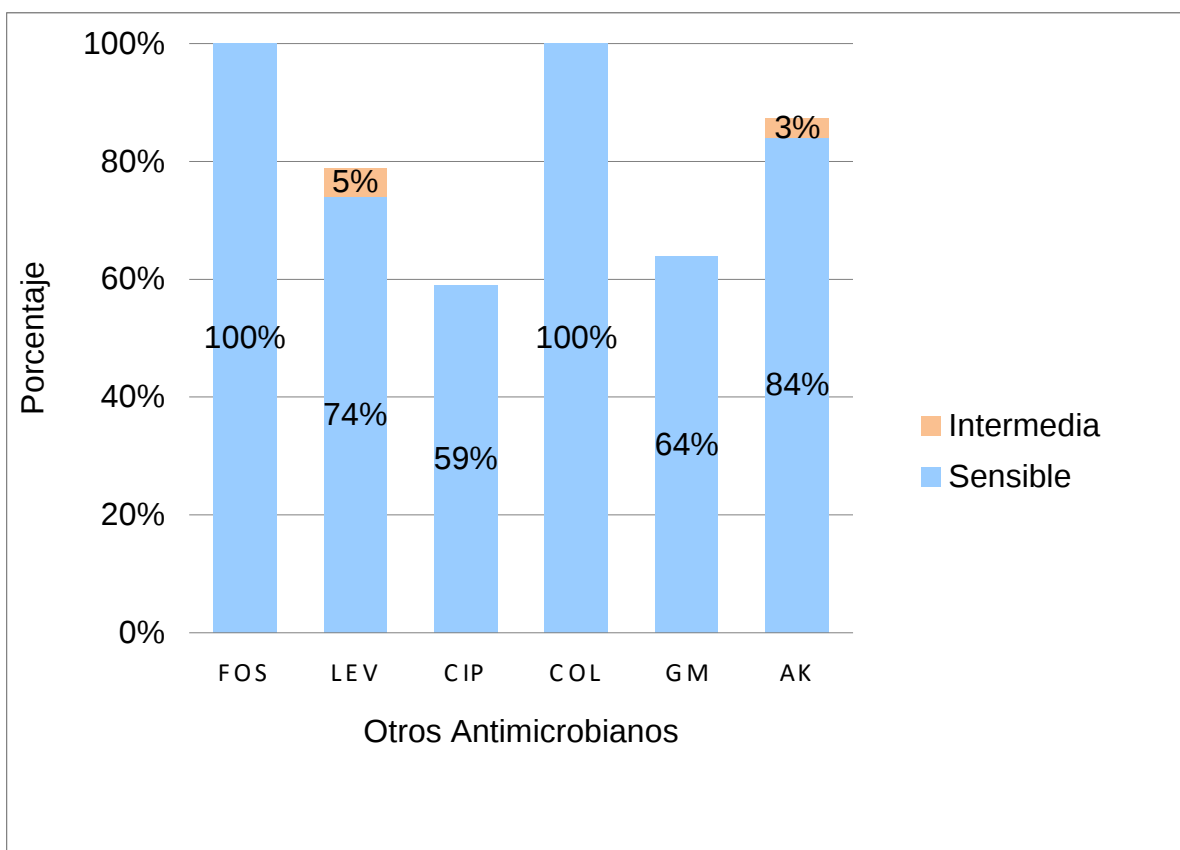
Figura 6. Susceptibilidad de las bacterias gram negativas aisladas a Antimicrobianos β -lactámicos (n=61). La Habana, 2017-2018.

Numerosos estudios avalan la efectividad y la buena tolerabilidad de los carbapenémicos en la población pediátrica para el tratamiento de las infecciones graves ⁽¹³⁶⁾. Su amplio espectro de actividad y las características farmacocinéticas hacen que sean los ATMs de elección en el tratamiento empírico de las infecciones donde se sospecha la implicación de microorganismos productores de BLEE o de β -lactamasas de tipo AmpC inducible y en los pacientes que han recibido previamente antibióticos de amplio espectro, por la posibilidad de haber seleccionado microorganismos MDR ⁽¹³⁵⁾.

Los resultados del actual estudio son similares a los obtenidos por autores cubanos como Rodríguez y colaboradores en 2016, cuando señalan 95 a 100% de los aislados pertenecientes a bacterias gram negativas sensibles a carbapenémicos y 75% a piperacilina/tazobactam ⁽¹²²⁾. Del mismo modo Mutlu y colaboradores en Turquía en 2011, informan 100% de aislados sensibles a meropenem y 75% a piperacilina/tazobactam ⁽¹³⁷⁾. Lona y colaboradores en Guadalajara en 2014, al estudiar las características epidemiológicas y microbiológicas en neonatos con sepsis temprana y tardía por enterobacterias, notifican que los β -lactámicos más activos *in vitro* fueron imipenem (97 a 100%) y piperacilina/tazobactam (86%) ⁽¹³⁸⁾.

Un estudio realizado en Egipto en 2015 que incluyó bacilos gram negativos causantes de infección en servicios de neonatología en 12 meses, reportan porcentajes más bajos de aislados sensibles a imipenem (78%), estas variaciones podrían estar en relación con que en dicho estudio predominaron las infecciones de presentación tardía por BNF con patrones de MDR ⁽¹³⁹⁾.

En la figura 7 se muestra que fosfomicina y colistina resultaron ser los ATMs con mejor actividad *in vitro* con 100% respectivamente, lo que reafirma a estos antibióticos como alternativas de elección frente a infecciones por bacterias gram negativas resistentes a otros grupos farmacológicos ⁽¹⁴⁰⁾. En cuanto a amikacina que es un fármaco de elección en el tratamiento de infecciones neonatales, 84% del total de aislados resultó sensible, aunque no es un porcentaje bajo pone de manifiesto la necesidad de utilizarla de forma razonada.



Leyenda
 FOS: fosfomicina LEV: levofloxacino CIP: ciprofloxacino
 COL: colistina GM: gentamicina AK: amikacina

Figura 7. Susceptibilidad de bacterias gram negativas aisladas a otros Antimicrobianos (n=61). La Habana, 2017-2018.

Fosfomicina es un antibiótico desarrollado en los años 60 que muestra gran eficacia en el tratamiento de ITU causada por enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa, así como en terapia combinada de otras infecciones invasivas producidas por bacilos gram negativos MDR en pacientes con alternativas terapéuticas limitadas ⁽¹⁴¹⁾.

Colistina (polimixina) es con frecuencia el último antibiótico activo frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otros bacilos gram negativos MDR por lo que su uso se reserva para estos microorganismos y habitualmente en terapia combinada ⁽¹⁴²⁾. Al principio el uso de este antibiótico se asoció con casos de nefrotoxicidad y

neurotoxicidad; sin embargo, dos razones han llevado a retomar su uso: 1) estudios recientes que demuestran que la toxicidad es mucho menor de lo que se creía inicialmente y 2) la emergencia de bacterias MDR que sólo presentan susceptibilidad a este agente ⁽¹⁴³⁾.

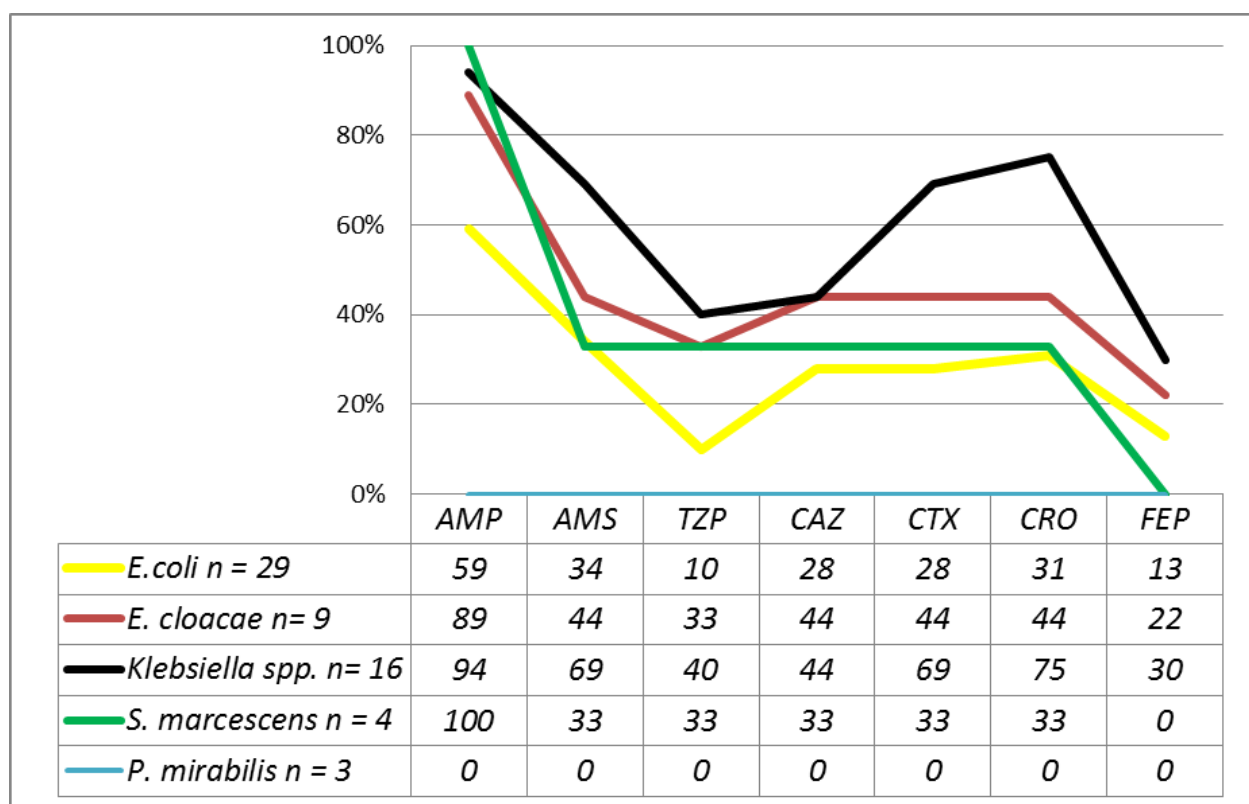
Los resultados obtenidos en este trabajo son similares a los reportados por Rodríguez y colaboradores en Cuba en el año 2016, informan 100% de aislados de bacterias gram negativas sensibles a fosfomicina y colistina ⁽¹²²⁾.

En Chile, Silva y colaboradores en un estudio de tres años sobre vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en centros de salud de varias regiones, señalan 100% de aislados sensibles *in vitro* a colistina en las bacterias gram negativas que se presentaron y que tuvieron porcentos elevados de resistencia a otros ATMs ⁽¹⁴⁴⁾. Karaaslan y colaboradores en Turquía en 2016, señalan que en 61 pacientes pediátricos con infección por bacterias gram negativas, el porcentaje de aislados sensibles a colistina fue de 95%, la misma se administró en terapia combinada y la respuesta terapéutica fue favorable en 99% de los casos ⁽¹⁴⁵⁾.

Bermúdez y colaboradores en la provincia de Villa Clara en 2013, reportan en las enterobacterias identificadas en pacientes pediátricos sensibilidad de 86% a amikacina ⁽¹⁴⁶⁾. En el año 2013 Mhada y colaboradores en Tanzania, al estudiar los patrones de susceptibilidad en bacterias causantes de sepsis neonatal, reportan entre los bacilos gram negativos 73% de aislados sensibles *in vitro* a amikacina ⁽¹⁴⁷⁾.

Mientras que en la República de Ghana en 2012 ⁽¹⁴⁸⁾ y Nepal en 2018, la sensibilidad alcanzada para amikacina en bacterias gram negativas aisladas en pacientes pediátricos incluyendo neonatos fue menor a 30% ⁽¹¹⁶⁾. Esta diferencia podría estar relacionada con el predominio de aislados intrahospitalarios y BNF en ambos estudios.

En la figura número 8 se muestra la distribución de las diferentes especies identificadas en el estudio, según porcentaje de resistencia a ATMs β -lactámicos, todas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, dicho porcentaje se calculó en base al total de microorganismos de cada especie.



Leyenda

AMP: ampicilina AMS: ampicilina/sulbactam TZP: piperacilina/tazobactam
CAZ: ceftazidima CTX: cefotaxima CRO: ceftriaxona FEP: cefepime

Figura 8. Porcentaje de resistencia a betalactámicos en los bacilos gram negativos identificados. La Habana, 2017-2018.

De manera general se puede apreciar que el porcentaje de resistencia para β -lactámicos, que son fármacos de primera línea en el tratamiento de la infección neonatal por su escasa toxicidad y amplio espectro, estuvo por encima del 20% en la mayoría de las especies identificadas, pensamos que esto se deba a la producción de BLEE, que es el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias a este grupo farmacológico y que previamente ha sido notificada en Cuba ⁽¹⁴⁹⁾.

Resalta en el estudio que *P. mirabilis* fue la única especie que no manifestó resistencia a este grupo farmacológico.

La resistencia antimicrobiana constituye un problema a nivel mundial y una constante preocupación de la comunidad científica internacional⁽¹⁵⁰⁾. Se han propuesto numerosas estrategias de prevención, que incluyen: control estricto de los ATMs,

combinaciones adecuadas y rotación de los antibióticos; no obstante en los últimos años se incrementa la aparición de microorganismos MDR, lo que conlleva a la búsqueda de nuevos antibióticos y a la recuperación de otros ya olvidados ⁽¹⁵¹⁾.

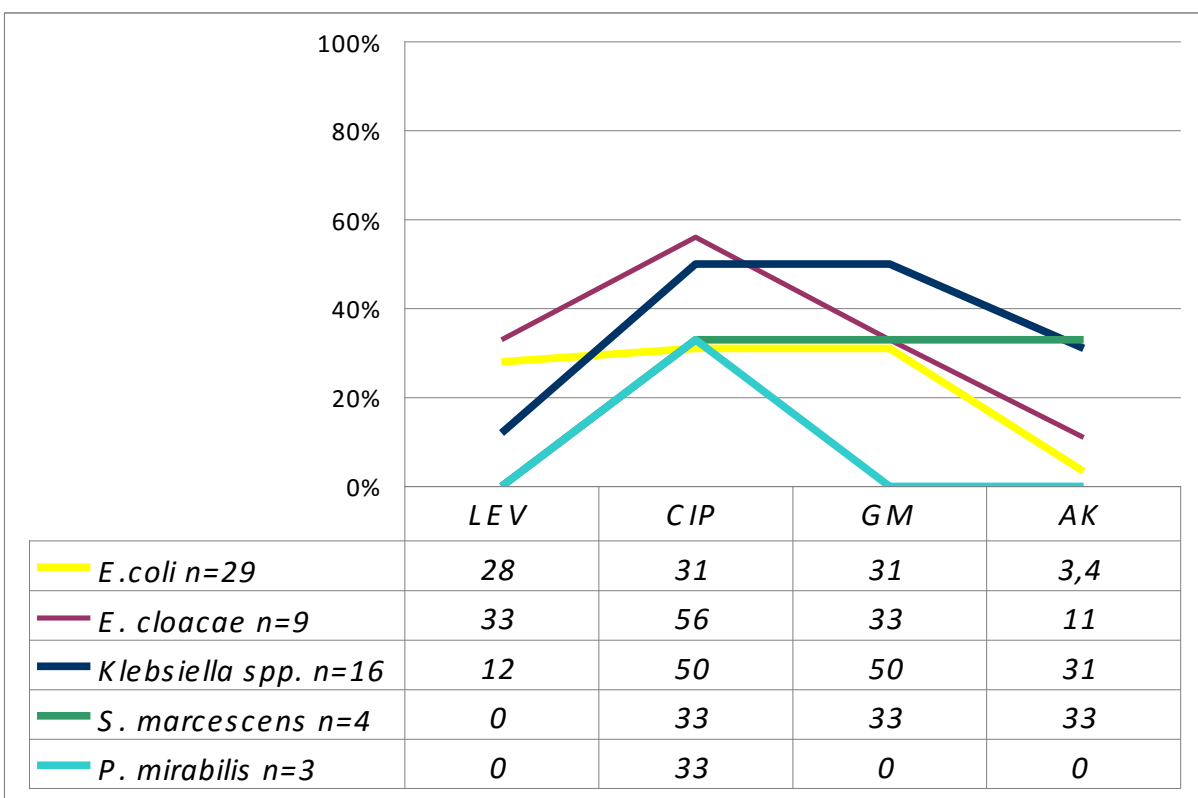
A pesar de todas las medidas tomadas en los diferentes niveles de atención, sigue siendo lo más importante la evaluación minuciosa de cada paciente en particular, con el objetivo del uso adecuado de la terapia antimicrobiana, por el tiempo justamente necesario y teniendo en cuenta el mapa microbiológico de cada institución, que permita la implantación de protocolos de actuación adecuados y evaluados en el colectivo médico, considerando la problemática particular de cada servicio ⁽¹⁵²⁾. La resistencia es más elevada en los patógenos nosocomiales, en UCI con uso y abuso de antibióticos, y en situaciones de brotes o epidemias. Las infecciones por microorganismos resistentes se asocian a mayor morbilidad y elevados costos de tratamientos ^(130,153).

Los β -lactámicos, al ser el grupo de ATMs más usados en todo el mundo, aportan los mayores porcentajes de resistencia ⁽¹⁵⁴⁾. La presión selectiva ejercida sobre las poblaciones microbianas con el empleo de estos medicamentos, origina un incremento de la colonización por bacterias que se vuelven paulatinamente resistentes a la terapia habitual ⁽¹⁵⁵⁾. En las UCIN, el desarrollo de esta situación se favorece por un mayor uso de ATMs de amplio espectro, hecho que facilita y condiciona la diseminación por transmisión cruzada de las cepas resistentes a través de las manos del personal y del ambiente ⁽¹⁵⁶⁾. En la familia *Enterobacteriaceae* la resistencia a β -lactámicos es cada vez mayor a nivel mundial ⁽¹⁵⁷⁾.

Estudios puntuales realizados en Cuba por Santisteban y colaboradores en 2014 ⁽¹⁵⁸⁾ y más recientemente Rodríguez y colaboradores en La Habana en 2016 ⁽¹²²⁾, ratifican elevados porcentajes de resistencia a cefalosporinas de 3^a generación en enterobacterias aisladas en neonatos. En Colombia Vélez y colaboradores en 2014, al analizar el perfil de susceptibilidad en bacterias gram negativas aisladas en una población pediátrica, señalan altos porcentajes de resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de 3^a generación en *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y otras enterobacterias ⁽¹⁵⁹⁾. González en Colombia en 2014, al analizar 43 reportes de vigilancia epidemiológica con información sobre la resistencia de enterobacterias aisladas en

hospitales con servicio de neonatología, señala que *K. pneumoniae* y *E. cloacae* fueron las especies con mayor resistencia a β -lactámicos con valores entre 35 a 45% ⁽¹⁶⁰⁾.

En la figura 9 se muestra la distribución del porcentaje de resistencia a otros ATMs en las enterobacterias identificadas, dicho porcentaje se calculó en base al total de microorganismos de cada especie.



Leyenda

LEV: levofloxacino CIP: ciprofloxacino GM: gentamicina AK: amikacina

Figura 9. Porcentaje de resistencia a otros antimicrobianos en los bacilos gram negativos identificados. La Habana, 2017-2018.

Se puede apreciar que la resistencia a quinolonas, que son ATMs usados en neonatología cuando las alternativas de elección han fallado y cuando el antibiograma ofrece sensibilidad solo a este grupo farmacológico, valorando la relación riesgo beneficio ⁽⁷¹⁾, la resistencia estuvo por encima de 20% en la mayoría de las especies identificadas.

En cuanto a los aminoglucósidos que si son alternativas de elección en el tratamiento de infecciones neonatales, usados en combinación sinérgica con los β -lactámicos ⁽¹⁶¹⁾, la resistencia estuvo por encima de 20% en la mayoría de las especies identificadas, amikacina fue la menos afectada.

Las bacterias gram negativas MDR generalmente están implicadas en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud pública mundial ⁽¹⁶²⁾. Las infecciones que causan estos microorganismos tienen un peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, lo que se debe en parte, a que los tratamientos ATMs instaurados antes de conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso, en un importante número de casos no son efectivos ⁽⁹⁸⁾. El aumento de la resistencia antimicrobiana, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a gram negativos), hace que cada vez dispongamos de menos opciones para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas ⁽⁷⁵⁾.

Un estudio reciente realizado en Cuba, publicado en el año 2016, notifica altos niveles de resistencia en enterobacterias a quinolonas y aminoglucósidos ⁽¹²²⁾.

Autores extranjeros en Guadalajara en 2015 ⁽¹³⁸⁾ y Nepal en 2018 ⁽¹⁶³⁾, al analizar el perfil bacteriológico y los patrones de susceptibilidad de aislamientos comunes en pacientes con sepsis neonatal, ratifican elevados porcentos de resistencia en la familia *Enterobacteriaceae* a estos grupos farmacológicos, aunque señalan que amikacina es la menos afectada.

En la investigación actual solo se presentó un aislado de *S. maltophilia*, en el cual no se evaluó la susceptibilidad a β -lactámicos, aminoglucósidos ni a colistina, debido a que este germen presenta resistencia intrínseca a estos grupos farmacológicos ⁽¹⁶⁴⁾, las alternativas de elección recomendadas frente a infecciones por este germen son las sulfamidas y las tetraciclinas, las cuales están contraindicadas en neonatos ⁽¹⁶⁵⁾. De las opciones a utilizar en el manejo de este germen y que si están recomendadas en neonatología se encuentra levofloxacino que afortunadamente resultó sensible.

S. maltophilia está ampliamente distribuida en el medio ambiente, es un patógeno intrahospitalario y en la actualidad la frecuencia de infecciones en UCI por dicho germen se incrementa y puede ocasionar una amplia variedad de IAAS ⁽¹⁶⁶⁾.

S. maltophilia posee dos β -lactamasas cromosómicas que tienen un papel importante en la resistencia a los β -lactámicos, también la baja permeabilidad de la membrana externa a los antibióticos β -lactámicos por bajo número de moléculas de porinas, podría explicar parte de la resistencia intrínseca de este microorganismo a estos antibióticos, recientemente se han descrito diversos sistemas o bombas de expulsión activa que también podrían contribuir a esta resistencia intrínseca ⁽¹⁶⁷⁾.

Abbasi y colaboradores en el año 2009 y Sirvan y colaboradores en 2015, ambos en Turquía, detectan a *S. maltophilia* en varios neonatos con infección respiratoria y sepsis, el manejo antibiótico de estas infecciones se realizó con levofloxacino y la letalidad fue superior a 63% ^(167,168). Lo que demuestra que el tratamiento antibiótico de infecciones por *S. maltophilia* constituye un reto.

Los resultados obtenidos en la investigación dan respuesta a una de las prioridades del Programa Materno Infantil como son las infecciones neonatales y evidencian la importancia de los bacilos gram negativos como agentes etiológicos de estas entidades clínicas, debido al difícil manejo terapéutico por la multiresistencia de estos patógenos, lo que impone fortalecer las medidas de prevención y control.

V.1 Conclusiones

- ✓ En el estudio predominaron la ITU y Sepsis neonatal de inicio tardío, lo que demanda el empleo de estrictas medidas de prevención y control a nivel comunitario y hospitalario, a fin de evitar el desarrollo de infecciones y la diseminación de bacterias entre pacientes.
- ✓ El uso de catéter, la estancia prolongada en el servicio de neonatología, el bajo peso al nacer y la prematuridad se destacan entre los factores de riesgo que predominan en los neonatos estudiados, lo que resalta la importancia del manejo integral de la gestantes y el recién nacido para reducir los mismos.
- ✓ *E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae* muestran gran relevancia clínica como causa de infecciones neonatales en hospitales de La Habana, se detectan además, otras especies minoritarias lo que refuerza la importancia de los bacilos gram negativos como patógenos causantes de infecciones en este grupo de edad.
- ✓ La resistencia elevada a aminopenicilinas y cefalosporinas de tercera generación en las especies identificadas, reflejan la problemática de la resistencia en bacilos gram negativos y fomenta el uso racional de antimicrobianos como carbapenémicos, colistina y fosfomicina en el tratamiento de infecciones neonatales, a fin de evitar la aparición de resistencia.

V.2 Recomendaciones

- ✓ Extender el estudio a otros servicios de neonatología de diferentes provincias del país en aras de lograr un conocimiento de la problemática a nivel nacional.
- ✓ Desarrollar estudios de mecanismos de resistencia a betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos y sus bases genéticas, para profundizar en la epidemiología de la resistencia de patógenos gram negativos causantes de infecciones neonatales.

VI. Referencias Bibliográficas

1. Chagas BA, Pelosol M, Damasceno L, Do Carmo FS, Zarbato G. Sepsis tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três años. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):100-2.
2. Darstadt GL, Black RE. Research priorities and postpartum care strategies for the prevention and optimal management of neonatal infections in less developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;19(8):83.
3. Gaitán JJ, Mansilla J, Arredondo J. Etiología de sepsis neonatal y sensibilidad a los antibióticos en el nuevo Hospital de Guadalajara. *Rev Mex de Enferm Infecc*. 2011;16(2):80-5.
4. Hedegaard SS, Wisborg K, Havas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis a systematic review. *Infect Dis Lond*. 2014;47(3):117-24.
5. Berardi A, Tzialla Ch, Travan L, Bua J, Santori D, Azzalli M, et al. Secondary prevention of early-onset sepsis: a less invasive Italian approach for managing neonates at risk. *Italian J of Pediatr*. 2018;55(73):1-2.
6. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.
7. Muñoz M, Ovalles R, Dilone M, Solano I. Bacterias más frecuentes encontradas en hemocultivos de recién nacidos y su sensibilidad a los antibióticos. *Acta Méd Dom*. 2014;18(3):77-80.
8. Velásquez JE, Kusunoki M, Paredes TG, Hurtado R, Rosas AM, Vigo WE, et al. Mortalidad neonatal, análisis de registros de vigilancia e historias clínicas neonatales del año 2011 en Huánuco y Ucayali. *Rev Peru Salud Pública*. 2016;31(2):74-3.
9. Anuario estadístico de salud. Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. ISSN versión electrónica 1561-4433. 2016.
10. Franco O, Aliño M. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Pediatr*. 2010;82(4):52-61.
11. Mesquita M, Avalos S, Godoy L. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. *Pediatr*. 2011;38(1):23-30.

12. Kiwanuka J, Bazira J, Mwanga J, Tumusiime D, Nyesigire E, Lwanga N, et al. The microbial spectrum of neonatal sepsis in Uganda: recovery of culturable bacteria in mother-infant pairs. *PLoS One*. 2013;8(8):72-5.
13. Escobar V, Uvilla K. Evaluación de los antibióticos usados en la UCIN de un hospital general. *Rev Mex Pediatr*. 2008;75(2):61-4.
14. Alemán R, Bocanegra C, Suárez C, Robledo G. Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional? . *Rev Esp Méd Quir*. 2016;24(4):117-26.
15. Villasís MA. Actualización de las causas de mortalidad perinatal. *Rev Mexicana de pediatr*. 2016;83(4):90-3.
16. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeoIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2011;96(1):9-14.
17. Camacho A, Spearman P, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):388-92.
18. Domínguez D, Mestre P, Álvarez J, Quesada LZ, Sosa O. Infecciones relacionadas con las asistencia en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital "William Soler". *Rev Cub Med Int Emerg*. 2014;13(2):153-66.
19. Márquez Y, Sarmiento Y, Portal ME, Alessandrini N, Crespo A. Caracterización clínico-epidemiológica del recién nacido con infección asociada a los cuidados médicos. *MEDISAN*. 2015;19(6):1028-44.
20. Verdecia A, Antuch N, Rousseaux S, Reyes I. Riesgos maternos asociados a sepsis neonatal precoz. *Rev Inf Cient*. 2017;96(1):74-83.
21. Wang H, Liddell C, Coates MM. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2013;384(6):957-79.
22. Hornik CP, Benjamin D, Becker KC. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):799-802.
23. Polin RA. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.

24. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439-79.
25. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007;335(19):879-83.
26. Saini SS, Duttas S, Ray P. Short course versus 7-day course of intravenous antibiotics for probable neonatal septicemia: a pilot, open-label, randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2011;48(7):19-24.
27. Zaidi AK, Tikmani S, Warraich HJ. Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):667-72.
28. Alonso ZV, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1-13.
29. Gathwala G, Sindwani A, Singh J. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2010;56(10):433-5.
30. Akin IM, Atasay B, Dogu F. Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T-regulatory cells. *Am J Perinatol*. 2014;31(4):1111-20.
31. González N, Saltgeral P, Macías M. La quimioprofilaxis materna intraparto para la prevención de sepsis neonatal debe ser utilizada ampliamente. *Rev Méd Santiago de Chile*. 2006;1(2):14-7.
32. Liu L, Jhonson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2000;379(9832):2151-61.
33. Mussap M, Cibenchini F, Noto A, Fanos V. In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(2):24-6.
34. Ferrer R, Rodríguez F, Mojena O. Factores de riesgo de la sepsis en el recién nacido. *Revisión Bibliográfica. Multimed*. 2013;17(2):34.
35. Blumenfeld T, Yair J, Lee L, Henry C, Gould JB. The Effect of Preterm Premature Rupture of Membranes on Neonatal Mortality Rates. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;116(6):98.

36. Drebes C, De Lourenzi A, Cordova L, Porciuncula M, Goncalves A, Santos L, et al. Prematuridad tardía. *Rev Cubana Enfermer*. 2013;29(3):101-4.
37. Franco R, Rodríguez D. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. *MEDISAN*. 2010;14(7):880.
38. Real HM, Arias P. Factores de riesgo asociados a la hipoglicemia en neonatos de riesgo. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;4(6):213-9.
39. Téllez DA, Ramírez S, Parada N, Fernández JA. Inducción del parto versus manejo expectante en ruptura prematura de membranas pretérmino: revisión sistemática y metanálisis. *Rev de la Univer Indust de Santander*. 2017;49(1):119-8.
40. Alvarado ET, Salas MA. Prevalencia de bacteriuria en pacientes embarazadas de una unidad de medicina familiar del Estado de México. *Aten Fam*. 2016;23(3):80-3.
41. Romero S, Ortega M, Galván R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatol Reprod*. 2015;27(4):113-5.
42. Mendoza OE, Briceño F, Ramos N, Rodríguez D, Rodríguez N. Corioamnionitis. *Repertmedcir*. 2013;22(4):248-56.
43. Palmsten K, Nelson K, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *PLacenta*. 2018;64(3):54-60.
44. Salinas H, Albornoz J. Impacto económico de la prematurez y las malformaciones congénitas sobre el costo de la atención prenatal. *Rev Chil Ginecol Obstet*. 2011;71(23):234-38.
45. Hubner M, Nazer J. Estrategias para mejorar la sobrevida del prematuro extremo. *Rev Chil Pediatr*. 2013;80(7):551-59.
46. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):16-9.
47. Shane AL, Stoll B. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014;68(24):32.
48. Meem M, Modak J, Mortuza R. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*. 2011;1(3):201-9.

49. Hofer N, Muller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):297-302.
50. Opiyo N. What clinical signs best identify severe illness in young infants aged 0-59 days in developing countries? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2011;96(9):1052-9.
51. Gaitán CA, Camacho G. Sepsis neonatal. *Pediatrics*. 2012;13(2):1006-15.
52. Kasper DC, Altiock I, Mechtler TP, Böhm J, Straub J, Langgartner M, et al. Molecular Detection of Late-Onset Neonatal Sepsis in Premature Infants Using Small Blood Volumes: Proof-of-Concept. *Neonatology*. 2013;103(4):268–73.
53. Tripathi N, Cotton C, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):61-8.
54. Pérez Y, Clemades AM, Mederos Y, Navarro M, Hernández I, Molina O. Sepsis neonatal grave en una Unidad de Cuidados Intensivos. Villa Clara. *Rev Cubana Pediatr*. 2015;87(1):60-4.
55. Sandora TJ. Prevention of healthcare-associated infections in children: new strategies and success stories. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(3):300-5.
56. Mendoza L, Osorio M, Fernández M, Henao C, Arias M, Mendoza L, et al. Tiempo de crecimiento bacteriano en hemocultivos en neonatos. *Rev Chilena de Pediatr*. [Internet] 2015 [Revisado 22-may-2018]; 86(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615001400>.
57. Wicker L, Saslow J, Shah S, Bhat V, Sannoh S, Brandon E, et al. The effect of comprehensive infection control measures on the rate of late-onset bloodstream infections in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2011;28(22):227-32.
58. Graf J, Reinhold A, Brunkhorst FM, Ragaller M, Reinhart K, Loeffler M, et al. Variability of structures in German Intensive Care Units—a representative, nationwide analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;122(16):572-78.
59. Shaikh N, Walder E, Keren R, Gotman N, Ivanova A, Carpenter MA, et al. Predictors of non-*Escherichia coli* urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1266-68.

60. Chávez L, Conde E, Amaro M, Essien F, Cardoso J, Mejías O. Morbimortalidad por infecciones neonatales. Estudio de un año. *Toko-Gin Pract*. 2010;61(8):463-66.
61. Vera AZ, Turín C, Rueda MS, Guillén D, Medina P, Tori A, et al. Uso de la punción lumbar en la evaluación de sepsis neonatal tardía en recién nacidos de bajo peso al nacer. *Rev Peru Salud Pública*. 2016;32(2):278-82.
62. Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, et al. State Regional Perinatal Care Centers: Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011;127(10):436-44.
63. Sinha AK, Murthy V, Nath P, Morris JK, Millar M. Prevention of late onset sepsis and central-line associated blood stream infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(4):401-6.
64. Kuppala VS, Meinsen J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-5.
65. Cantey JB, Patel S. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(2):247-61.
66. Rodrigo C. Uso de los Antimicrobianos en la población pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(3):10-20.
67. De Castro RM, Anchieta L, Silva AC, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *staphylococcus*. *Pediatr J*. 2016;8(3):1-7.
68. Cotton CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):195-9.
69. Manet R, Poveda A, Rivero V, Ropero E. Infección hospitalaria en recién nacidos ingresados en un servicio de cuidados intensivos neonatales. Santiago de Cuba. *MEDISAN*. 2010;14(4):483.
70. Carrasco AM, García J. Empirical treatment of gram-negative bacilli infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;12(50):2977-81.
71. Obiero CW, Seale A, Berkley JA. Empiric treatment of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):659-61.

72. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. *Crit Care Med*. 2012;41(2):113-6.
73. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, Gupta D, Wattal C, Menon G. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):258-66.
74. Boghossian NS, Page G, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr*. 2013;162(6):1120.
75. Pintado V. Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(1):39-49.
76. Testoni D, Hayashi M, Cohen M, Benjamin DK, López RD, Clark RH, et al. Late-onset bloodstream infections in hospitalized term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):920-3.
77. Montero JG, Lerma F, Gallego PR, Martinez MP, Rocha LA, Gaite FB, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU “Zero Resistance” program. *Crit Care Med*. 2015;19(12):114.
78. Ruppe E, Woerther P, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):61.
79. Hoban DJ, Bouchillon SK, Hawser SP, Badal RE. Trends in the frequency of multiple drug-resistant *Enterobacteriaceae* and their susceptibility to ertapenem, imipenem, and other antimicrobial agents: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2002 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(7):78-86.
80. Morata L, Mensa J, Soriano A. New antibiotics against gram-positives: present and future indications. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;24(4):45-51.
81. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):1-12.

82. Llaca JM, Mendoza S, Camacho A, Flores S, Garza E. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. 2012;58(5):475-81.
83. Navarro F, Miró E, Otero BM. Lectura interpretada del antibiograma en enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;20(5):225-34.
84. Castanheira M, Farrel S, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of beta-lactamase-encoding genes among *Enterobacteriaceae* bacteremia isolates collected in 26 U.S hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):3012-20.
85. Cortés JA. Resistencia en enterobacterias: evolución, enzimas y ambiente. *Infectio*. 2011;15(3):145-6.
86. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con β -lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio*. 2011;15(3):147-54.
87. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(35):354-60.
88. Tzouvelekis LS, Marcoginnaskis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):682-707.
89. González L, Cortés J. Revisión sistemática de la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica*. 2014;34(2):18097.
90. López DP, Torres M. Genes de resistencia en bacilos gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. *Rev Univ Salud*. 2016;18(1):190-202.
91. Kronenberg A, Hitty M, Endimiani A, Muhlemann K. Temporal trends of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in in- and outpatients in Switzerland. *Euro Surveill*. 2013;18(21):204.
92. Villalobos AP, Barrero L, Rivera SM, Ovalle MV, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia. *Biomédica*. 2014;34(6):67-80.

93. Seral C, Goule M, Castillo J. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (AmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(2):89-99.
94. Martínez E, Hernandez C, Pallaresa C, Pacheco R, Hurtado K, Recaldee M. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. *Infectio*. 2014;18(1):3-11.
95. Sekar R, Mythreyee M, Srivani S, Sivakumaran D, Iallitha S, Saranya S. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in pediatric bloodstream Infections in Rural Southern India. *Indian Pediatrics*. 2017;54(15):11-6.
96. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleakis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322-8.
97. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):104-11.
98. Salgado P, Gilzanz F, Maseda E. Therapeutic options for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):12-5.
99. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. *Rev Panam de Salud Pública*. 2011;30(6):519-28.
100. Mella S, Sepulveda M, González G, Bellot H, Domínguez M, Zemelman R, et al. Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Rev Chil de Infect*. 21(4):330-8.
101. Tafur JD, Torres J, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias gram negativas. *Infectio*. 2008;12(3):66-9.
102. Martínez LM. Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):38-47.
103. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 2017. <http://www.eucast.org>.

104. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
105. Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. Gaceta Oficial República de Cuba. Resolución N° 38.; 2006. p. 999-1001.
106. Ceriani JM, Armadans M, Crovedi V. Infecciones bacterianas y micóticas en el recién nacido. En: Ceriani Cernados JM. Neonatología Práctica. 4ta. ed. México DF: Médica Panamericana; 2009. p. 465-96. .
107. Herindrainy P, Rabenandrasana M, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, et al. Acquisition of extended spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in neonates: A community based cohort in Madagascar. PLoS Medicine [Internet] 2018 Mar [citado 15- May- 2018];13(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494706>.
108. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. J Pediatr. 2015;166(6):1070-4.
109. Martínez S, Uberos J. Manejo de la sepsis neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio, Granada. Bol SPAO. 2014;8(1):2.
110. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, Vaccina E, Cattelani C, Gambini L, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. World J Clin Pediatr. 2016;5(7):358-64.
111. Ávila J. Vigilancia epidemiológica perinatal y neonatal, Perú. Bol Epidemiol. 2014;23(13):247-9.
112. Alfonso L, Cano C, Osorio MA, Arias M, Mendoza LT. Escala predictiva diagnóstica de infección urinaria en neonatos febriles sin foco aparente. Rev Chil Pediatr. 2014;85(1):52-63.
113. Campo A, Heredia S, Quesada S, Alonso RM, Pérez B, Amador R. Infección Asociada a los Cuidados Sanitarios en Recién Nacidos. Hospital Ginec-obstétrico de Guanabacoa. Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2018. [Internet] 2018 [Revisado-may-2018] Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewFile/1767/728>

114. García H, Torres J, Peregrino L, Cruz MA. Factores de riesgo asociados a infección nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de tercer nivel. *Gac Med Mex.* 2015;151(1):711-9.
115. Genes L, Lacarrubba J, Mir R, Céspedes E, Mendieta E. Sepsis neonatal. Caracterización en recién nacidos de muy bajo peso. Experiencia de once años. *Pediatr.* 2013;40(2):145-51.
116. Yadav NS, Sharma S, Chaudhary DK, Panthi P, Pokhrel P, Shrestha A, et al. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children's Hospital, Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):301.
117. Bulkowstein S, Shimol S, Melamed R, Shany E, Greenberg D. Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. *Pediatrics.* 2016;16(82):1-8.
118. Alfonso K, Rodríguez E, Duthil S. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con infección neonatal. *MEDISAN.* 2016;20(8):1084.
119. Pérez P, Pino J, Cleves D, Torres A, Rosso F, Ballesteros A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio.* 2018;22(3):141-146.
120. Haiqing X, Quiong D, Yusong X, Zhengtao G, Guohong D, Ming D, et al. Time trends and risk factor associated with premature birth and infants deaths due to prematurity in Hubei Province, China from 2001 to 2012. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2015;15(4):329.
121. Mitra K, Mullany L, Harrison M, Mannan I, Shah R, Begum N, et al. Incidence and risk factors of neonatal infections in a rural Bangladeshi population: a community-based prospective study. *J of Health, Populat and Nutrit.* 2018;37(6):8
122. Rodríguez Y, Álavarez AB, Castillo AA, López E, Rodríguez N, Del Río O. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infecciones relacionadas con la atención sanitaria. *Rev Cubana de Pediatr.* 2016;88(2):182-94.
123. De Souza AP, Costa ML, Lima N, Miranda G, Feitosa D. Diagnósticos de enfermería de recién nacidos con sepsis en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2014;22(2):7.

124. Oliveira AP, Marques AK, Aparecida M. Infecciones relacionadas con la asistencia a la salud en Unidades de Terapia Intensiva Neonatal: una revisión integradora. *Enferm glob.* 2017;16(45):9-10.
125. Díaz M, Acosta B, Pérez R, Hernández E. Infección del tracto urinario causada por *Enterobacteriaceae* y su relación con reflujo vésico-ureteral en recién nacidos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(34):40.
126. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):342-4.
127. Pérez Y, Clemades AM, Mederos Y, Navarro M, Arbelol, Molina O. Sepsis neonatal grave en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Cubana Pediatr.* 2015;87(1):50-60.
128. Moros L, Hernández HM, Galicia T, Pascual JM, Solano VM Rates. Microbiology and risk factors of central line associated bloodstream infection in a neonatal intensive care unit from 2003 to 2012. *Am J Infect Control.* 2013;2(1):244.
129. Zakariya BP, Bhat V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Neonatal sepsis in a tertiary care hospital in South India: bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern. *Indian J Pediatr.* 2011;78(4):413-7.
130. Lakhey A, Shakya H. Role of sepsis screening in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Pathol Nepal.* 2017;7(1):1103.
131. Huynh BT, Padget M, Garin B, Herindrainy P, Kermorvant E, Watier L, et al. Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence?. *BMC Infect Dis.* 2015;15(4):127.
132. Crivaro V, Bogdanovie L, Bagattini M, Iula VD, Catania M, Raimondi A, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy *BMC Infect Dis.* 2015;15(6):2-8.
133. Mohsen L, Ramy N, Saied D, Akmal D, Salama N, Abdel MM, et al. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Am J Infect Control.* 2017;6(63):3-4.
134. Aletayeb SH, Khosravi AD, Dehdashtian M, Kompani F. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *Afr J Microbiol Res.* 2011;5(5):528-31.

135. Pérez B, Zapardiel J. Meropenem en el tratamiento empírico de infecciones moderadas o graves en niños hospitalizados de 3 a 12 meses y de 1 a 4 años de edad. *Quimioterap.* 2010;17(4):341-49.
136. Montesinos E, Moraga FA, Soler P, Oliveras M, Larrosa N. Uso de antibióticos carbapenémicos en enfermos pediátricos hospitalizados. Adecuación de su prescripción a un protocolo terapéutico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(10):33.
137. Mutlu M, Aslan Y, Saygin B, Yilmaz G, Bayramo G, Köksal I. Neonatal Sepsis Caused by gram-negative Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit: A Six Years Analysis. *HK J Paediatr.* 2011;16(25):253-7.
138. Lona JC, Verdugo MA, Pérez O, Pérez J, Ascencio EP, Benítez EA. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):317-23.
139. Rabie EM, Mohamed M, Sokkary A E, Reda M, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *BioMed Res Int.* 2015;15(7):11.
140. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ.* 2013;3(12):415-7.
141. Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2014;59(7):1105-12.
142. Rodríguez J, Cisneros JM, Cobos N, Fresco G, Navarro C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 33(5):338-41.
143. Hugueta LF. Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura. *Infectio.* 2017;21(4):214-22.
144. Silva F, Cifuentes M, Pinto ME. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile. *Rev Chil Infect.* 2011;28(1):19-27.

145. Karaaslan A, Cagan E, Kepenekli E, Serkan A, Akkoc G, Yakut N, et al. Intravenous Colistin Use for Multidrug-Resistant gram-negative Infections in Pediatric Patients. *Balkan Med J*. 2016;36(6):627-32.
146. Bermúdez RI, Llaneza M, Hernández CR, Hernández L, Roque H, Alina Choy A. Bacterias aisladas y sus resistencias antimicrobianas en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Act Méd del Centro*. 2013;10(1):1-6.
147. Mhada TV, Fredrick F, Matee MI, Massawe A. Neonatal sepsis at Muhimbili National Hospital, Tanzania; aetiology, antimicrobial sensitivity pattern and clinical outcome. *BMC Public Health*. 2013;12(4):904.
148. Nielsen MV, Sarpong N, Krumkamp R, Dekker D, Loag W, Amemasor S, et al. Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana. *PLoS Medicine*. 2012;7(9):63.
149. Suárez B, Bustamante Y, Hart M, Romero MM, González A, Martínez ML. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital terciario. *Rev Cubana Med*. 2015;54(4):323-36.
150. Viswanathan R, Singh AK, Mukherjee S, Mukherjee R. Aetiology and antimicrobial resistance of neonatal sepsis at a tertiary care centre in eastern India: a 3 year study. *Indian J Pediat*. 2011;78(4):409-12.
151. Labi AK, Obeng N, Bjerrum S, Enweronu C, Newman MJ. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian tertiary hospital: are the current antibiotic recommendations adequate? . *BMC Infect Dis*. 2016;16(4):598.
152. Bagla J, Ghosh V, Ramji S, Gothi D. Antimicrobial susceptibility patterns following change in antibiotic policy in neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis*. 2013;5(2):59-63.
153. Mulla SA, Revdiwala SB. Neonatal High antibiotic resistance of the bacterial pathogens in a neonatal intensive care unit of a tertiary Care hospital. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):72-5.
154. García JL, Varona F. Antimicrobianos: Consideraciones para su uso en Pediatría. 1° ed. Camaguey: Ecimed. 2009.p 7.

155. Singh HK, Sharja P, Onkar K. Bacteriological profile of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit in a tertiary care hospital: prevalent bugs and their susceptibility patterns. *Eur J Pharmac Med Res*. 2016;3(3):241-45.
156. Verdecia A, Antuch J, Antuch N, Rousseaux S, Reyes I. Factores de riesgo asociados a sepsis precoz en neonatos. *Rev Inf Cient*. 2017;96(2):195-204.
157. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Méd Peru*. 2012;29(3):163-9.
158. Santisteban Y, Carmona Y, Pérez YC, Díaz L, García S, Kobayashi N, et al. Infecciones por los géneros *Klebsiella* y *Acinetobacter* en hospitales pediátricos cubanos y resistencia antibiótica. *Rev Cubana Med Trop*. 2014;66(3):400-14.
159. Vélez C, Serna H, Serrano AK, Ochoa C, Rojas L, Bedoya AM, et al. Profile resistance of pathogens causing urinary tract infection in the pediatric population, and antibiotic treatment response, Hospital Pablo Tobon Uribe 2010-2011. *Colomb Med*. 2014;45(1):39-44.
160. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la farmacorresistencia en Enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica*. 2014;34(2):180-6.
161. Mulla SA, Revdiwala SB. Neonatal High antibiotic resistance of the bacterial pathogens in a Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary Care hospital. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):72-5.
162. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: a retrospective review. *Pediatr Neonatol*. 2017;59(1):35-41.
163. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatrics*. 2018;18(208):1-8.
164. Vila J, Francesc M. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(6):304-12.

165. Sattler CA, Mason EO, Kaplan S. Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infection at a children's hospital. Clin Infect Dis. 2003;31(4):1321-30.
166. Celebi S, Kavurt S, Hacimustafaoglu M. Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Children: Results of a 5- Year Study. J Pediatr Inf. 2008;3(6):100-4.
167. Abbassi MS, Touati A, Achour W. *Stenotrophomonas maltophilia* responsible for respiratory infections in Neonatal Intensive Care Unit: Antibiotic susceptibility and molecular typing. Pathologie Biologie. 2009;57:363-7.
168. Sirvan B, Celebi S, Ozkan H, Koksall N, Salı E, Celik T, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Outbreak in Neonatal Intensive Care Unit and Outbreak Management. J Pediatr Inf. 2015;9:147-52.

Anexo 1. Planilla de recogida de datos clínicos/epidemiológicos/microbiológicos sobre, el comportamiento de la infección neonatal por patógenos gram negativos y factores de riesgo asociados en La Habana, 2017-2018.

1. Hospital: _____

2. Fecha: _____ 3. No. HC: _____

4. Nombre y apellidos: _____

5. La infección: Procede de la comunidad Sí ☐ No ☐

 Aparece durante la estadía hospitalaria Sí ☐ No ☐

6. Diagnóstico clínico del neonato:

Sepsis ☐ Infección respiratoria ☐ Infección urinaria ☐ Infección del Sistema Nervioso

Central ☐ Infección cutánea ☐ Conjuntivitis ☐ otras ☐

7. Clasificación de la infección: Precoz ☐ Tardía ☐ Edad en días en el momento del diagnóstico: _____

8. Factores de riesgo:

Uso de Catéter ☐ Sonda nasogástrica ☐ Ventilación mecánica invasiva ☐ Alimentación parenteral ☐ Prematuridad ☐ Bajo peso al nacer ☐ Estancia prolongada en servicio de neonatología ☐ Antibioterapia previa ☐ Infección genitourinaria materna en el último trimestre ☐ Otros ☐

9. Tipo de muestra:

Sangre ☐ Punta de catéter ☐ Tubo endotraqueal ☐ Orina ☐ Secreción de absceso ☐ Secreción ocular ☐ Otras ☐

10. Germen identificado: _____

11. Susceptibilidad antimicrobiana:

Sensible: _____

Resistente: _____

Intermedio: _____

12. Otros datos de interés: _____

Anexo 2. Operacionalización de Variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Categoría	Descripción	
Diagnóstico Clínico	Cualitativa nominal	Sepsis	Según la impresión de diagnóstico clínico del paciente	Frecuencias absolutas y relativas
		Infección respiratoria		
		Infección urinaria		
		Infección del SNC		
		Infección cutánea		
		Conjuntivitis		
Clasificación de la infección según fecha de inicio	Cualitativa nominal	Otras	Primeras 72 horas de vida	Frecuencias absolutas y relativas
		Precoz		
		Tardía		
Factores de riesgo	Cualitativa nominal	Uso de Catéter	Condición presente en el paciente que se asocia con una probabilidad incrementada de desarrollar una infección neonatal.	Frecuencias absolutas y relativas
		Sonda nasogástrica		
		Ventilación mecánica		
		Alimentación parenteral		
		Prematuridad		
		Bajo peso al nacer		
		Estancia prolongada en servicio de neonatología		
		Antibioterapia previa		
		Infección genitourinaria materna en el último trimestre		
		Otros		
Tipo de muestra	Cualitativa nominal	Sangre	Porción o volumen de cualquier material, que se obtenga del paciente. Está en dependencia del lugar anatómico donde se recolecte.	Frecuencias absolutas y relativas
		Punta de catéter		
		LCR		
		Tubo endotraqueal		
		Orina		
		Secreción de absceso		
		Secreción ocular		
		Otras.		

Bacilo gram negativo	Cualitativa nominal	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. Otros	Según resultados obtenidos del cultivo y pruebas de identificación.	Frecuencias absolutas y relativas
Categorías clínicas de pruebas de susceptibilidad	Cualitativa ordinal	Sensible Intermedia Resistente	Según la respuesta <i>in vitro</i> del microorganismo a uno o varios antimicrobianos, como factor predictivo de eficacia clínica.	Frecuencias absolutas y relativas