



DEPARTAMENTO DE POSGRADOS

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Hemocultivo en recién nacidos con sospecha clínica de sepsis
neonatal. Servicio de Neonatología. Hospital Humanitario
Especializado Pablo Jaramillo Crespo

Título a obtener: Especialista en Pediatría

Autor: Verónica Irene Siranaula Arias

Director: Remigio Rolando Patiño Venegas

Cuenca – Ecuador

2018

DEDICATORIA

Con todo el amor dedico a mi familia, por ser el modelo de entrega a los demás, el apoyo y la fortaleza para cada momento.

Lidia, Danilo, Dayra, Sebastián y Anita, a ustedes todos mis logros.

AGRADECIMIENTO

Con especial afecto y cariño:

Al Dr. Remigio Patiño, por cada enseñanza, paciencia, y dirección durante mi formación humana y profesional.

A quienes hicieron del Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo, un segundo hogar.

Al Departamento de Pediatría, tutores y compañeros, que me acompañaron y guiaron por el camino de este proyecto de vida.

RESUMEN

La sepsis neonatal es una importante causa de morbimortalidad en la Neonatología, que se manifiesta inicialmente con signos inespecíficos y se confirma por laboratorio mediante el aislamiento en sangre de un patógeno específico.

En este estudio descriptivo prospectivo realizado en 97 recién nacidos con sepsis clínica, no se considera al hemocultivo como un método de utilidad diagnóstica debido a su baja positividad, más bien se basa en signos clínicos como: inestabilidad térmica, dificultad respiratoria e intolerancia digestiva.

En los hemocultivos positivos, existe predominio del *Staphylococcus epidermidis*, con resistencia total a la Ampicilina, y elevada sensibilidad a los Aminoglucósidos y Vancomicina.

Palabras Clave: Recién nacidos, Sepsis Neonatal, Hemocultivos, Neonatología, Gérmenes aislados, Sensibilidad Antibiótica.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality in neonatology that initially manifests with nonspecific signs and is confirmed by laboratory tests through the isolation of a specific pathogen in blood. This was a descriptive-prospective study conducted in 97 newborns with clinical sepsis. Blood culture was not considered a useful diagnostic method due to its low positivity. This study was based on clinical signs such as thermal instability, respiratory distress and digestive intolerance. In the positive blood cultures there was a predominance of *Staphylococcus epidermidis* with total resistance to Ampicillin and high sensitivity to Aminoglycosides and Vancomycin.

Keywords: Newborns, Neonatal Sepsis, Blood cultures, Neonatology, Isolated germs, Antibiotic sensitivity.

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS	vii
INTRODUCCIÓN	- 1 -
1. MATERIALES Y MÉTODOS	- 3 -
2. RESULTADOS	- 5 -
3. DISCUSIÓN	- 9 -
CONCLUSIONES	- 11 -
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 12 -

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Recién nacidos y Signos Clínicos de Sepsis. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.	- 5 -
Tabla 2: Recién nacidos por Sepsis Clínica Temprana y Tardía. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.	- 6 -
Tabla 3: Resultados de dos Hemocultivos. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.	- 6 -
Tabla 4: Sensibilidad Antibiótica en Hemocultivos Positivos. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.	- 7 -
Tabla 5: Sepsis Temprana y Tardía, y Hemocultivos Positivos. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018	- 8 -

Autor: Md. Verónica Irene Siranaula Arias

Trabajo de Graduación

Director: Dr. Remigio Rolando Patiño Venegas

Octubre 2018

**HEMOCULTIVO EN RECIÉN NACIDOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE SEPSIS
NEONATAL. SERVICIO DE NEONATOLOGÍA. HOSPITAL HUMANITARIO
ESPECIALIZADO PABLO JARAMILLO CRESPO**

INTRODUCCIÓN

La sepsis, una patología infecciosa de frecuente morbimortalidad en la etapa neonatal, representa un enorme reto médico debido a que las manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio a esta edad son bastante inespecíficos, incluyendo al hemocultivo (HC), que es el método diagnóstico estándar de oro ante su sospecha y una de las técnicas microbiológicas más solicitadas en Neonatología (Hernández-Bou et al 2016).

A nivel mundial, la incidencia de sepsis neonatal es de 1 a 5 casos por cada 1.000 nacidos vivos, extendiéndose de 15 a 35 en las unidades de cuidados intensivos neonatales, con una letalidad del 46% (OMS-UNICEF 2016). En el Ecuador, ocupó la sexta causa de morbilidad y la quinta de mortalidad infantil (INEC 2010).

La sepsis neonatal es mayor en los prematuros y de bajo peso al nacer, en la sepsis temprana, y aquella con confirmación bacteriológica (Polin 2012).

El aislamiento e identificación del agente causal en el hemocultivo tiene una baja sensibilidad, resultando positivo en menos del 20% de los pacientes con clínica evidente de sepsis (Zea-Vera et al 2014), a causa de factores que determinan falsos positivos ya sea por contaminación de la muestra y técnica aséptica inadecuada, o falsos negativos por volumen insuficiente, antibioticoterapia previa a la madre, e inicio del tratamiento al recién nacido antes de su toma (Cueto y Pascual 2007).

Gérmenes como el *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli* y otras enterobacterias han sido la causa de bacteriemias verdaderas en más del 90% de los casos (Hernández-Bou et al 2016, Buttery JP 2002, MSP GPC 2015), mientras que el *Staphylococcus coagulasa negativa*, *S. epidermidis*, etc., por formar parte de la microbiota de la piel (Kassis C 2009), han sido considerados contaminantes, no debiendo exceder del 3% en los hemocultivos (Loza et al

2003), siempre y cuando su presencia no se repita en más de una muestra, porque lo definiría como el patógeno responsable (Hall y Lyman 2010), hecho relacionado en la actualidad con el aumento de la supervivencia en las Unidades de Neonatología, la instrumentación invasiva y la exposición a antibióticos de amplio espectro (Buttery 2002).

Estudios recientes han demostrado que hasta dos terceras partes de recién nacidos con sepsis tienen bacteriemia con conteo bajo de colonias (< 4 UFC/ml), por esta razón, se recomienda la toma de dos hemocultivos periféricos de distintos sitios con una adecuada técnica aséptica y un volumen mínimo de muestra (1 ml) en cada frasco (Schelonka 1996, Kellogg 1997, Conell 2007).

De este modo, por protocolo de manejo, en todas las situaciones de sospecha clínica de sepsis neonatal se deben realizar hemocultivos, a fin de obtener un diagnóstico más fiable, limitar el uso de antibióticos dirigiéndolo al agente causal, evitar sus efectos negativos en el recién nacido, y permitir una visión más exacta de su impacto en la salud pública (MSP 2015).

El objetivo principal del estudio fue correlacionar el criterio clínico de sepsis neonatal con el Hemocultivo de recién nacidos del servicio de Neonatología del Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo.

Los objetivos específicos fueron determinar a los recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal, conocer las características de sus hemocultivos, y correlacionarlos entre sí.

En el estudio, con la toma de hemocultivos en recién nacidos con sospecha de sepsis clínica, se cumple con el protocolo de Sepsis Neonatal del MSP del Ecuador, respetando al mismo tiempo su integridad.

CAPÍTULO 1: MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo descriptivo, correlacional que se realizó en 97 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis, hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo de marzo a julio de 2018.

La sospecha clínica de sepsis neonatal se determinó en base a la presencia de al menos un signo clínico de deterioro hemodinámico como: inestabilidad térmica (temperatura < 36.5 y/o $> 37.5^{\circ}\text{C}$), frecuencia cardíaca mayor de 180 o menor de 100 por minuto, dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto, quejido respiratorio, retracciones subcostales o descenso de la saturación por debajo de 90%), tensión arterial 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, intolerancia digestiva (vómitos, distensión abdominal), letargo, mal aspecto de la piel (ictericia, relleno capilar mayor a 2 segundos, piel reticulada, púrpura), hepatoesplenomegalia, en recién nacidos hasta los 28 días de vida que estuvieron ingresados en el servicio de Neonatología.

En todos los casos, por protocolo del Ministerio de Salud Pública y Guías Internacionales de Manejo de Sepsis Neonatal, se tomaron dos hemocultivos periféricos de distinto sitio, con adecuada técnica aséptica detallada a continuación, antes del inicio del esquema antibiótico empírico o rotación antibiótica en quienes ya lo venían recibiendo por más de 72 horas y presentaron nueva clínica de sepsis.

Técnica de extracción de Hemocultivos

1. Uso de material de protección: mascarilla, gorro, bata, guantes y campos estériles.
2. Selección del sitio de punción, vena o arteria periférica de dos distintos sitios, no se recomiendan accesos centrales o umbilicales por elevado riesgo de contaminación.
3. Asepsia del sitio a puncionar en forma centrifuga con solución de clorhexidina al 2% o alcohol etílico al 70%, evitando tocar con los dedos la zona posterior a ello.
4. Punción del sitio asignado con aguja hipodérmica estéril y obtención de un volumen mínimo de 1 ml por cada frasco de hemocultivo.
5. Inyección de la muestra obtenida en cada frasco, con asepsia previa del sitio a insertar.
6. Rotulación de cada frasco de hemocultivo, según orden de toma
7. Transporte de las muestras al Laboratorio en un tiempo no mayor de 1 hora desde su extracción, manteniendo una temperatura entre $35 - 37^{\circ}\text{C}$.

Los resultados de los hemocultivos fueron reportados por Laboratorio Clínico a las 72 horas y registrados en la historia clínica de los pacientes para su valoración, identificándose como positivos si en los dos hemocultivos se había aislado el mismo germen; contaminación, si se aislaban gérmenes distintos en cada uno, o se reportaba uno positivo y el otro negativo; y hemocultivo negativo, si los dos resultaban negativos.

Se excluyeron los recién nacidos a quienes no se les tomaron los hemocultivos o lo hubieran hecho con técnica inadecuada, y quienes estuvieron recibiendo antibioticoterapia previa por menos de 72 horas.

Los datos obtenidos se registraron en un formulario elaborado por el investigador. Las variables estudiadas fueron: sexo, edad gestacional, edad cronológica, signos clínicos de sepsis, y uso previo de antibióticos en el recién nacido; y resultado, germen aislado, y sensibilidad antibiótica en los hemocultivos.

El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante el software Excel y SPSS Statistics, utilizando para las variables cuantitativas, medidas de frecuencia y tendencia central (media, mediana, moda, intervalos) y para las variables cualitativas, porcentajes, tasas y proporción.

CAPÍTULO 2: RESULTADOS

En el estudio, a los 97 recién nacidos que presentaron signos clínicos de sepsis, se les tomaron dos hemocultivos periféricos, y en base a su resultado, se relacionó el porcentaje de positividad de los mismos con la clínica inicial que presentaron.

El 59,8 % de neonatos fueron de sexo masculino, y el 40,2 % de sexo femenino, con un intervalo de edad desde el nacimiento hasta los 28 días, y un promedio de 6,6 días de vida.

1. Sepsis Clínica en Recién Nacidos

1.1. Edad Gestacional de los Recién Nacidos

El 61.9% de los recién nacidos fueron pretérminos, de ellos, el 16,5 % correspondieron a pretérminos extremos (< 32 SG), el 20,6% a pretérminos moderados (32 - 34.6 SG), y el 24,8% a pretérminos leves (35 - 36.6 SG). Mientras tanto, el 38,1% restante fueron a término (37 – 41.6 SG), sin evidenciar recién nacidos postérmino.

1.2. Signos Clínicos de Sepsis

La inestabilidad térmica (temperatura < 36.5 y/o > 37.5 °C) se presentó en el 47,4 %, seguido de la dificultad respiratoria (taquipnea, saturación < 90%, retracciones, quejido) en el 26,8 %, la intolerancia digestiva (distensión abdominal, vómitos, residuos gástricos) en el 15,5 %, y con menor frecuencia se presentaron los signos clínicos de mal aspecto de la piel (piel reticulada, ictericia, relleno capilar > 2 segundos), hipoglicemia y taquicardia.

Tabla 1: Recién nacidos y Signos Clínicos de Sepsis. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.

Signos Clínicos de Sepsis Neonatal	Número	Porcentaje
Inestabilidad Térmica	46	47,4
Dificultad Respiratoria	26	26,8
Intolerancia Digestiva	15	15,5
Mal aspecto de la piel	4	4,1
Hipoglicemia	4	4,1
Taquicardia	2	2,1
Total	97	100

1.3 Sepsis Clínica Temprana y Tardía

La Sepsis Temprana (≤ 72 Horas) se observó en el 53,6 % de neonatos, y la Sepsis Tardía (> 72 Horas) en el 46,4 %, según la edad de aparición de los signos clínicos de sospecha.

Tabla 2: Recién nacidos por Sepsis Clínica Temprana y Tardía. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.

Sepsis Clínica	Número	Porcentaje
Temprana	52	53,6
Tardía	45	46,4
Total	97	100

1.4. Uso Previo de Antibióticos

El 47,4 % de los recién nacidos recibieron antibióticos previamente a la toma de hemocultivos, mientras que el 52,6 % no los recibió.

2. Hemocultivos

2.1. Resultados

El resultado positivo (dos hemocultivos positivos al mismo germen) se presentó en el 11,4%; el resultado negativo (dos hemocultivos negativos) en el 84,5%; y la contaminación de los mismos (un hemocultivo negativo y un positivo, o un germen distinto en cada uno) en el 4,1%.

Tabla 3: Resultados de dos Hemocultivos. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.

Resultados	Número	Porcentaje
Positivo	11	11,4
Negativo	84	84,5
Contaminación	4	4,1
Total	97	100

2.2. Germen Aislado en Hemocultivos Positivos

El *Staphylococcus epidermidis* fue el principal germen aislado (36,3 %) en los hemocultivos positivos, seguido por el *Staphylococcus auricularis* (27,3 %), *Staphylococcus hominis* (18,2 %), y *Staphylococcus coagulasa negativo* (18,2 %).

2.3. Sensibilidad antibiótica

De los gérmenes aislados en los hemocultivos positivos, el 90,9 % fue sensible a los Aminoglucósidos (Gentamicina y Amikacina) y a la Vancomicina, el 72,7 % al Linezolid, el 54,5% a la Oxacilina y a la Piperacilina / Tazobactam, el 27,3% al Meropenem y a la Cefotaxima, y ninguno a la Ampicilina.

Tabla 4: Sensibilidad Antibiótica en Hemocultivos Positivos. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.

Sensibilidad Antibiótica	Número	Tasa %
Aminoglucósidos	10	90,9
Vancomicina	10	90,9
Linezolid	8	72,7
Oxacilina	6	54,5
Piperacilina/Tazobactam	6	54,5
Cefotaxima	3	27,3
Meropenem	3	27,3
Ampicilina	0	0
N	11	

3. Hemocultivos y Sepsis Clínica Neonatal

3.1. Hemocultivos Positivos, Sexo, Edad gestacional, y antibioticoterapia previa

Los hemocultivos positivos fueron más frecuentes en el sexo masculino (72,7 %), en recién nacidos pretérmino (72,7 %), y en aquellos que recibieron antibióticos previamente a la toma de los mismos (63,6 %).

3.2. Hemocultivos Positivos y Signos Clínicos de Sepsis Neonatal

La inestabilidad térmica se presentó en el 72,7% de hemocultivos positivos, y la intolerancia digestiva en el 27,3 %. Los demás signos clínicos de sepsis (dificultad respiratoria, mal aspecto de la piel, hipoglicemia y taquicardia) no se presentaron en dichos hemocultivos.

3.3. Hemocultivos Positivos y Sepsis Clínica Temprana y Tardía

Los hemocultivos fueron positivos en el 3,84 % de recién nacidos con Sepsis Temprana (hasta las 72 horas), y en el 20 % de recién nacidos con Sepsis Tardía (más de 72 horas).

Tabla 5: Sepsis Temprana y Tardía, y Hemocultivos Positivos. Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo 2018.

Sepsis Clínica/ Hemocultivos	Número	Tasa %	N
Temprana	2	3.84	52
Tardía	9	20	45

CAPÍTULO 3: DISCUSIÓN

La afectación significativa de la Sepsis Neonatal a esta etapa vulnerable de la vida, hace indispensable por parte del personal de salud, el reconocimiento temprano de los signos clínicos que en primera instancia nos lleven a sospecharla, la toma oportuna de hemocultivos que nos permita su confirmación bacteriológica, y la instauración adecuada de su manejo en base al germen aislado y a la sensibilidad antibiótica.

Clínicamente la Sepsis Neonatal en respuesta a la infección se presentó con tres signos: la inestabilidad térmica, como principal manifestación en casi la mitad de los casos (47,4 %), la dificultad respiratoria en una cuarta parte (26,8 %); y la intolerancia digestiva en una sexta parte de ellos (15,5 %), mientras que el mal aspecto de la piel, hipoglicemia, y taquicardia fueron infrecuentes; datos parecidos a los estudios de Borna et al 2005, y Farhadi et al 2014, que destacaron a los mismos signos como los más relevantes. Por su parte, Mahallei 2018, consideró a la intolerancia digestiva (39.2 %) y al letargo (35.2 %) como los signos más comunes, mientras que la inestabilidad térmica fue una de las menos frecuentes.

Del total de pacientes con sepsis clínica neonatal (97), tan sólo el 11,4 % de sus hemocultivos resultaron positivos, aproximadamente 1 de cada 10 neonatos; cifra similar al 12.1 % obtenido en el estudio de Mahallei 2018, entre 838 casos, y Farhadi et al 2014 con 8.3% de 120 pacientes. Éstos datos como lo explica la bibliografía son dependientes de la calidad de la muestra, así Schelonka et al 2002, demostró que cantidades pequeñas de 0.5 ml seguramente no detectaban niveles bajos de bacteriemia, y Connell et al 2007, indicó que los hemocultivos con volúmenes significativos (1 ml) tenía el doble de probabilidades de resultar positivos, destacando con ello la importancia de la obtención adecuada de las muestras.

La sepsis clínica fue mayor en varones en un 59,8 %, 1.5 a 1 en relación a las mujeres, con un promedio de 6,6 días de vida, muy similar al estudio de Borna et al 2005, en donde el 52.6% de los recién nacidos sépticos eran del sexo masculino con una edad media de 6,3 días. Éstos valores son proporcionalmente mayores si además los hemocultivos resultan positivos, con una relación de 2.6 a 1 del sexo masculino frente al femenino, edad cronológica media de 10.3 días, y gestacional de 35,02 semanas, correspondiente al grupo de pretérmino tardíos; así lo cita también Mahallei 2018, en donde la mayoría también fueron hombres con una edad media de 9.9 días, y edad gestacional de 36.9 semanas de gestación.

Existe ligero, pero no importante predominio de la sepsis clínica temprana, mientras que, aquella con confirmación bacteriológica a través de dos hemocultivos positivos al mismo germen, se dio predominantemente en neonatos con sepsis tardía, es decir, más de allá de las 72 horas de vida, siendo 5.2 veces más frecuente que en la sepsis temprana, debido posiblemente al mayor tiempo de exposición a gérmenes durante su estancia hospitalaria.

Los recién nacidos pretérmino representaron el grupo de mayor riesgo para adquirir sepsis neonatal, siendo 1,6 veces más frecuente que en los de término, sobre todo aquellos pretérmino moderados y tardíos, quienes significaron casi la mitad (45,4 %) de los casos, lo que en general podría atribuirse a la inmadurez de su sistema inmunológico, la necesidad y tiempo mayor de hospitalización, y la complicaciones asociadas a su prolongada exposición a los cuidados de la salud; situación expuesta por Polin 2012 en su trabajo, al catalogar a la sepsis como una de las causas más comunes de morbilidad a esta edad, y Angus et al 2001, quien describió una incidencia de sepsis 6 veces más en los recién nacidos prematuros por las causas antes mencionadas.

En este estudio, tras el aislamiento del mismo germen en las dos muestras, se encontró en orden de frecuencia al *Staphylococcus epidermidis* (36,3 %) y al *Staphylococcus auricularis* (27,3 %) como los más representativos, y en menor porcentaje al *Staphylococcus hominis* y coagulasa negativo, todos ellos anteriormente considerados parte de la microbiota normal de la piel, que según Haimi-Cohen et al 2002, en la actualidad son responsables de septicemias en las Neonatologías a causa del uso habitual de antibióticos de amplio espectro, sin un perfil epidemiológico propio que lo confirme.

La asociación de dos antibióticos como ampicilina más un aminoglucósido, que cubren gérmenes grampositivos y gramnegativos, es el esquema inicial empírico recomendado, sin embargo, considerando el hecho de que los grampositivos son los más aislados, con una resistencia total al primero, se debe permitir el manejo y/o rotación temprana con otro antibiótico más sensible como la Oxacilina, y en casos graves a la Vancomicina, asociados a un aminoglucósido que logra buenos resultados en su administración temprana según Windscheif et al 2016.

Fue importante considerar el hecho de que el 63,6 % de los recién nacidos, casi dos tercios de los casos con hemocultivos positivos recibieron previamente antibióticos, ya sea por inicio temprano de la terapia por antecedentes maternos de infección, o por rotación antibiótica en un recién nacido que ya venía recibiendo un primer esquema antimicrobiano, y que más allá de 72 horas presentó nueva clínica de sospecha de sepsis.

Finalmente, los signos clínicos de sepsis en recién nacidos fueron más importantes en su determinación, ya que como se evidencia en el presente estudio, lo resalta la bibliografía y lo consideran otros autores, García et al 2018, Mahallei 2018, las pruebas de laboratorio tienen una sensibilidad y especificidad bajas, sobre todo en sepsis de origen precoz, lo que dificulta su manejo, mal dirige la terapia antibiótica e implica la realización de pruebas complementarias molestas, en pacientes que de antemano por su hospitalización, y condición previa que ameritó la misma, están expuestos a un nivel elevado de estrés.

CONCLUSIONES:

El diagnóstico clínico de sepsis neonatal se basa en la presencia de éstos tres signos clínicos: inestabilidad térmica, dificultad respiratoria e intolerancia digestiva.

La sepsis neonatal clínicamente expresada, se confirmó por laboratorio a través del aislamiento microbiológico en los hemocultivos, en sólo uno de cada diez recién nacidos, no pudiéndose considerar en este estudio un parámetro relevante específico para su diagnóstico y manejo.

Se demostró por laboratorio, que el principal germen causal de sepsis neonatal fue el *Staphylococcus epidermidis*, uno de los integrantes de la microbiota natural de la piel.

La resistencia total de los gérmenes aislados a la Ampicilina, sugiere en los casos sospechosos de sepsis neonatal no considerarla como único tratamiento empírico inicial; mientras que los Aminoglucósidos y la Vancomicina, por su elevada sensibilidad, deben tomarse en cuenta para el manejo antibiótico.

El conocer los perfiles bacteriológicos de cada unidad permite establecer esquemas antimicrobianos de tratamiento en forma empírica que garanticen una adecuada cobertura de las bacterias responsables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2001 [citado 2018 October 2]; 29: 1303-10. Disponible en: https://www.ccm.pitt.edu/sites/default/files/ebm/critical_care_medicine_2001_angus.pdf
2. Benitz W, Wynn J, Polin R. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2015 April. [citado 2018 October 3]; 166(4): 1070–1074. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.023>
3. Borna H, Zayeri F, Sabzi Firuzi A. El estudio de los recién nacidos con síntomas clínicos y signos de laboratorio sospechosos de sepsis. *J Daneshvar* 2005; 12: 1-8.
4. Buttery J. Blood cultures in newborns and children optimizingan everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* [Internet] 2002. [citado 2018 February 4];87: F25---8.14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721431/>
5. Connell T, Rele M, Cowley D, Buttery J, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* [Internet]. 2007. [citado 2018 October 2];119(5):891–896. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473088>
6. Cueto M, Pascual A. El hemocultivo pediátrico: indicaciones y técnica. *Anales de Pediatría Continuada* [Internet] 2007. [citado 1 febrero 2018]; 5(5):279-82. Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/el-hemocultivo-pediatrico-indicaciones-tecnica/articulo/80000273/>
7. Declaración conjunta OMS/UNICEF. Visitas domiciliarias al recién nacido: una estrategia para aumentar la supervivencia. 2009 [citado 3 octubre 2018]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_09.02_spa.pdf
8. Escribano García C, et al. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura. *An Pediatr (Barc)*. [Internet]. 2017. [citado 2018 Octubre 1]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.003>
9. Farhadi R, Yaghobian M, Mohseni B. Clinical Findings Leading to the Diagnosis of Sepsis in Neonates Hospitalized in Imam Khomeini and Bu Ali Hospitals, Sari, Iran: 2011-2012. *Global Journal of Health Science* [Internet]. 2014 July. [citado 2018 October 2]; 6(4): 298–303. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825260/pdf/GJHS-6-298.pdf>

10. Haimi-Cohen Y, Vellozzi E, Rubin L. Initial Concentration of *Staphylococcus epidermidis* in Simulated Pediatric Blood Cultures Correlates with Time to Positive Results with the Automated, Continuously Monitored BACTEC Blood Culture System. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2002 Mar [citado 2018 September 27]; 40(3): 898–901. Disponible en: <https://jcm.asm.org/content/40/3/898>

11. Hall K, Lyman J. Updated review of blood culture contamination. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet] 2006. [citado 1 Febrero 2018];19:788-802. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041144>

12. Hernández-Bou S, et al. Hemocultivos en urgencias pediátricas. Guía práctica de recomendaciones: indicaciones, técnica de extracción, procesamiento e interpretación. *Anales de Pediatría (Barcelona)* [Internet] 2016. [citado 2 Febrero 2018];84(5):247-300. Disponible en: <https://www.analesdepedia.org/es-hemocultivos-urgencias-pediatricas-guia-practica-articulo-S169540331500243X>

13. INEC. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones. Año 2010.

14. Kellogg J et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 1997 Apr. [citado 2 Febrero 2018]; 16(4):381-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109140>

15. Loza E, Planes A, Rodríguez-Creixems M. Hemocultivos. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2003. [citado 2 Febrero 2018]; 1-10.

16. Mahallei M, Ahangarzadeh M, Mehramuz B, Beheshtirooy S, Abdinia B. Clinical symptoms, laboratory, and microbial patterns of suspected neonatal sepsis cases in a children's referral hospital in northwestern Iran. *Journal List of Medicine* [Internet]. 2018 June. [citado 2018 October 2]; 97(25): e10630. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024470/>

17. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica. Sepsis neonatal. Primera edición. Quito: MSP; 2015.

18. OMS/UNICEF. Reducir la Mortalidad de Recién Nacidos. Boletín Organización Mundial de la Salud [Internet] 2016. [citado 3 Octubre 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/reducir-la-mortalidad-de-los-reci%C3%A9n-nacidos>

19. Polin Richard A. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Clinical Report of American Academy of Pediatrics [Internet]. 2012 May [citado 2018 September 17]; 129(5): 1006-1015. Disponible en: <https://www.shastahealth.org/sites/default/files/residency/Management-of-Neonates-With-Suspected-or-Proven-Early-Onset-Bacterial-Sepsis.pdf>

20. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. Journal of Pediatrics [Internet]. 1996 August. [citado 2018 October 3];129(2):275–278. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8765627>

21. Verstraete E, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis. Pediatrics [Internet]. 2015 April [citado 2018 October 1]; 135(4):e1002-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25755236>

22. Windscheif P, Welsh R, Smith L, Nicolli, Anthony M. Newborns with signs of early onset of Neonatal sepsis (EONS), based on initial birth weight and gestational age. Oxford University Hospitals. Archives of Disease in Childhood [Internet]. 2016. [citado 2018 October 3]; 101(9): A1–A37. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/101/9/e2.66>

23. Zea-Vera et al. Unifying late-onset-sepsis criteria in neonates: proposal of an algorithm for diagnostic surveillance. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet] 2014 Apr. [citado 2018 February 3]; 31(2):358–363. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320120/>