



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

“Factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca en un periodo de enero a diciembre 2021”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA

QUE PRESENTA LA MÉDICO PEDIATRA
ROCIO JACQUELINE DAMIÁN RAMÍREZ

M.C. ESP. Y SUB. ESP. ABEL RODRIGUEZ RODRIGUEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA Y NEONATOLOGÍA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

MTRA. EN S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, ABRIL DEL 2023



Hospital General de Pachuca

Prevenamos las picaduras de mosquito ¡No a la malaria!

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área generadora:	Departamento de Investigación
No. de Oficio:	07V2023

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 21 de abril del 2023.

M. Esp. Rocío Jacqueline Damián Ramírez
Sub Especialidad en Neonatología

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

Factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General Pachuca en un periodo de enero a diciembre 2021

El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Dr. Sergio López de Navay Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación



DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Felipe Baños López.-Profesor Titular de la Especial de Neonatología
Dr. Abel Rodríguez Rodríguez - Especialista en Neonatología y Director de Trabajo Terminal

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme continuar en este camino, en compañía de lo más valioso que tengo en la vida, Mi familia.

Gracias a mi mamá y a mi papá , por la confianza y amor que me dan cada día, por apoyarme en cada paso y proyecto de mi vida. A mis hermanos por motivarme a seguir creciendo y lograr mis sueños y a Yolanda M. que ha sido mi compañera durante estos dos años, gracias por formar parte de este logro.

Gracias a todos mis maestros que fueron parte fundamental en mi formación, con un agradecimiento especial y con mucho cariño para el Dr. Felipe Baños, Dra. Hortecia Ortega y Dr. Abel Rodríguez, ya que sin su apoyo y enseñanzas esto no habría sido posible.

Gracias a mis asesores del proyecto terminal Dr. Abel Rodriguez, Dra. Claudia Solano.

Gracias a mis compañeras y amigas Violeta Hernandez y Zaide García, que me han acompañado durante 5 años.

Índice	Página
Resumen	6
I Marco teórico	7
II Antecedentes	13
III Justificación	20
IV Planteamiento del problema	21
IV.1 Pregunta de investigación	22
IV.2 Objetivos	22
IV.3 Hipótesis	23
V Material y métodos	23
V.1 Diseño de investigación	23
V.2 Análisis estadístico de la información	23
V.3 Ubicación espacio-temporal	24
V.3.1 Lugar	24
V.3.2 Tiempo	24
V.3.3 Persona	24
V.4. Selección de la población de estudio	24
V.4.1 Criterios de inclusión	24
V.4.2 Criterios de exclusión	25
V.4.3 Criterios de eliminación	25
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	25
V.5.1 Tamaño de la muestra	25
V.5.2 Muestreo	26
VI Aspectos éticos	26
VII Recursos humanos, físicos y financieros	27
VIII Resultados	28
IX Discusión	41
X Conclusiones	42
XI Recomendaciones	42
XII Anexos	43
XIII Bibliografía	48

Resumen

Antecedentes: La sepsis neonatal se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, dentro de la definición se considera la sepsis neonatal temprana a aquella que ocurre en los primeros 3 días de vida y sepsis neonatal tardía aquella que ocurre posterior a esta edad. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca en un periodo de enero a diciembre marzo 2021.” **Material y métodos:** Se realizó un estudio de tipo transversal, analítico y retrolectivo, durante el periodo de enero a diciembre 2021. Las variables que se evaluaron fueron los factores de riesgo maternos, neonatales y los asociados a la atención hospitalaria en neonatos con sepsis tardía por *klebsiella pneumoniae* comparada con neonatos sin sepsis hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales y unidad de terapia intensiva pediatria. **Resultados:** La edad media fue 34.61 semanas de gestación, edad mínima fue de 27 y la máxima de 40 semanas de gestación, el promedio de peso fue de 1925.86 gramos, el sexo que predominó en el estudio correspondió al masculino con 57 recién nacidos (57%), los factores de riesgo que mostraron significancia estadística fue: Infección de vías urinarias (OR 6.247; IC95%2.257-17.294; p= 0.000), cervicovaginitis (OR 14.182; IC95%5.412-37.160; p=0.000), y peso del recién nacido (OR 2.279 IC95% 1.017-5.108; p=0.044). **Conclusiones:** Los factores de riesgo maternos que se asociaron a sepsis tardía fueron infección de vías urinarias materna y cervicovaginitis, y los factores de riesgo neonatales que se asociaron a sepsis neonatal tardía fue peso bajo al nacer

Palabras claves: Sepsis neonatal, Sepsis neonatal tardía, *Klebsiella pneumoniae*.

I. Marco teórico

La sepsis neonatal se define de manera general como la condición sistémica que surge de origen bacteriano, viral o fúngico, asociada a cambios hemodinámicos y hallazgos clínicos y que causa morbimortalidad severa.¹ El término describe un síndrome clínico caracterizado por cualquier infección sistémica comprobada mediante hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo y que ocurre en el primer mes de vida.² De manera general podemos considerar que la infiltración de microorganismo a regiones estériles del cuerpo y la manifestación de reacciones a los mismos microorganismos, se conoce como sepsis.³

En cuanto a terminología podemos definir, sospecha de sepsis independientemente de que exista o no síntoma, por lo tanto la presencia de factores de riesgo de sepsis en el recién nacido o hallazgos que sugieren sepsis en el seguimiento, nos llevaría al término de sospecha.¹ Este es uno de los diagnósticos más habituales en la unidad de cuidados intensivos neonatales y se asocia con serias consecuencias adversas por el abuso de antibióticos,³ lo que nos lleva al uso empírico de los mismos y mayor resistencia antimicrobiana. Dentro de la misma terminología, encontramos la sepsis clínica que nos habla de los hallazgos clínicos y de laboratorio están presentes, sin aislamiento del microorganismo causante y sepsis comprobada cuando se presentan hallazgos clínicos y de laboratorio, y demostración del microorganismo patógeno en cultivos tomados del campo estéril del paciente.¹

Se clasifica de acuerdo al tiempo de presentación con respecto a los días de vida del recién nacido, puede presentarse de forma temprana cuando los signos y síntomas inician antes de las 72 horas de vida y en forma tardía cuando los signos y síntomas se presentan después de las 72 horas de vida.⁴ La sepsis temprana se asocia sobre todo a complicaciones obstétricas o factores de riesgo maternos, y los principales microorganismos causales de esta presentación son adquiridos durante el paso por el canal de parto. En la sepsis tardía, los procedimientos invasivos de

tratamiento y de diagnóstico juegan un papel importante en la adquisición de esta infección y los microorganismos relacionados a su etiología son los que se encuentran en el medio hospitalario, lo cual se verá principalmente afectado por las condiciones generales del paciente, así como la microbiota de cada unidad hospitalaria.⁵

Factores de riesgo

Los recién nacidos que desarrollarán sepsis neonatal temprana presentan factores directamente asociados al embarazo y al parto. Entre estos tenemos la edad gestacional, la colonización materna por *Streptococcus del grupo B* del tracto genital y urinario, la urosepsis materna, la ruptura prematura o prolongada de membrana, la infección materna periparto, el parto traumático o séptico, el sexo masculino, el bajo peso al nacer, un puntaje de Apgar menor de 7 a los cinco minutos, la hipotermia del recién nacido y la presencia de coriamnionitis. El factor de riesgo predictivo positivo más fuerte para desarrollar sepsis neonatal temprana es la baja edad gestacional.²

Con respecto a los recién nacidos que presentan sepsis de aparición tardía, los principales factores de riesgo que se encuentran están relacionados con la prematuridad, el bajo peso al nacer, los procedimientos invasivos como la reanimación en la sala de partos, la intubación traqueal, la ventilación mecánica, la colocación de un catéter venoso central y los procedimientos quirúrgicos.

Factores de riesgo asociados con el recién nacido

El factor neonatal más importante que predispone a la infección que podría resultar en sepsis es la prematuridad o el bajo peso al nacer.^{6,7} Los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer tienen una incidencia de infección de 3 a 10 veces mayor que los recién nacidos a término con peso normal al nacer. La disfunción inmunitaria y la ausencia de anticuerpos IgG maternos adquiridos por vía transplacentaria en recién nacidos prematuros podrían aumentar el riesgo de

infección de manera significativa.⁸ Además, los recién nacidos prematuros prematuros a menudo requieren acceso intravenoso prolongado, intubación endotraqueal u otros procedimientos invasivos que brindan una puerta de entrada o deterioran los mecanismos de barrera y limpieza, lo que los coloca en mayor riesgo de infecciones adquiridas dentro de una unidad hospitalaria. También se ha considerado dentro de los factores de riesgo las concentraciones neonatales más bajas de 25-hidroxivitamina D para aparición de sepsis neonatal temprana.^{7,9} Lo cual es una condición frecuente en recién nacidos hospitalizados.

Factores de riesgo maternos

Para la valoración de estos factores de riesgo, la primero a evaluar es la historia materna, ya que nos proporciona información importante sobre la exposición a enfermedades infecciosas, la colonización bacteriana, la inmunidad (natural y adquirida) y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas de 18 horas o más, corioamnionitis e infecciones del tracto urinario).^{7,10} La corioamnionitis, la ruptura prematura de membranas se considera significativa cuando es mayor a 18 horas, fiebre materna intraparto ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), parto antes de las 37 semanas de gestación, colonización materna por estreptococos del grupo B y otras condiciones que aumentan el riesgo de infección por estreptococos del grupo B en el recién nacido y aumenta el riesgo de sepsis neonatal temprana. ¹

Los factores que influyen en cómo la colonización resulta en una enfermedad, incluida la prematuridad, la enfermedad subyacente, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del organismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y la adquisición de anticuerpos IgG maternos transplacentarios, no son completamente entendidos, y es necesario el abordaje completo.⁷ La reanimación al nacer, en donde podemos incluir a la intubación endotraqueal emergente o la inserción de un catéter vascular umbilical, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Esta infección puede deberse a la exposición a organismos asociados con la colonización materna

en el momento del nacimiento o la adquisición de patógenos translocados durante los procedimientos asociados con la reanimación.

Fisiopatología y agentes causales de la sepsis neonatal

Sepsis de inicio temprano

La sepsis neonatal de inicio temprano ocurre en el útero a partir de bacterias transplacentarias o, más comúnmente, las que de manera ascendente ingresan al útero desde el entorno vaginal posterior a la ruptura de membranas, además puede infectarse con la exposición durante el paso por el canal de parto. El canal de parto está colonizado con organismos bacterianos aeróbicos y anaeróbicos que pueden transmitirse verticalmente, de manera ascendente al líquido amniótico o durante el trabajo de parto o el parto.^{7,11}

Dentro de las definiciones la denominada infección intraamniótica o corioamnionitis, a menudo, es una inflamación aguda de las membranas fetales, probablemente debida a una infección bacteriana. La corioamnionitis resulta de la invasión microbiana del líquido amniótico, a menudo como resultado de la ruptura prolongada de la membrana corioamniótica.⁷ Condición asociada a la presencia principalmente de sepsis de inicio temprano, considerada uno de los factores de riesgo con base en la bibliografía.

Sepsis de inicio tardío o adquirida

La sepsis neonatal de origen tardío se define como la infección demostrada en recién nacidos con 72 h o más de vida, y es sabido que durante los primeros 3 meses de vida, el sistema inmunitario innato, incluidos los fagocitos, las células asesinas naturales, las células presentadoras de antígenos y el sistema del complemento, proporcionan una defensa contra los patógenos. La disminución de

la función de los neutrófilos y las bajas concentraciones de inmunoglobulinas aumentan la susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a la infección invasiva. Es de relevancia considerar que el contacto con el personal del hospital, los miembros de la familia, las fuentes nutricionales y el equipo empleado durante su manejo hospitalario que suele ser altamente contaminable, representan oportunidades para la exposición a patógenos. Se ha demostrado que la contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en los bebés ingresados en el hospital, lo que subraya la importancia de la higiene de las manos dentro de cada una de nuestras unidades de cuidados intensivos neonatales,^{7,12} así como cualquier intervención que se requiera en el recién nacido, principalmente aquel que se encuentre con mayor susceptibilidad.

Causas de la sepsis neonatal

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que producen en los países en desarrollo. En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos gramnegativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de microorganismos Grampositivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*). En una revisión de 11,471 hemocultivos positivos, 60% de los crecimientos bacterianos, 60% de los crecimientos bacterianos se debió a gérmenes Gramnegativos, de los cuales, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en mayor proporción (16-28%).^{13,14} La sepsis neonatal tardía usualmente se debe a microorganismos adquiridos en el ambiente luego del nacimiento principalmente por microorganismos grampositivos y *Klebsiella*.¹⁵

El diagnóstico de sepsis en el recién nacido, no es un diagnóstico fácil ya que muchos de los signos son inespecíficos y en la práctica clínica no se cuenta con todas las herramientas para confirmar el diagnóstico. Es por tal motivo es necesario considerarlo un desafío en la práctica clínica, que requiere de:

- a) Identificar rápidamente a los recién nacidos con alta probabilidad de sepsis e iniciar inmediatamente la terapia antimicrobiana.
- b) Distinguir los recién nacidos de "alto riesgo" asintomáticos y aquellos con signos clínicos que no requieren que se haga ningún estudio de laboratorio ni que se inicie tratamiento con antibióticos.
- c) Distinguir los recién nacidos de "alto riesgo" con signos clínicos que requieren evaluación clínica detallada y hemocultivos pero que no requieren que se inicie tratamiento empírico con antibióticos.
- d) Suspender la terapia antimicrobiana una vez que se considera descartada la sepsis.¹⁶

De acuerdo con la conferencia internacional de consenso sobre sepsis pediátrica, la sepsis neonatal se diagnosticó por la presencia de una o más de las características clínicas establecidas, en las que podemos incluir fiebre ($>37.5^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($<35.5^{\circ}\text{C}$), taquipnea (>60 respiraciones por minuto), datos de dificultad respiratoria grave, mala alimentación o intolerancia de la misma, movimiento únicamente con estimulación, crisis convulsivas, letargo o inconsciencia y confirmado por la presencia de dos de los criterios hematológicos dentro de los cuales se considera el recuento total de leucocitos <4000 o >12000 células/mm³, recuento absoluto de neutrófilos recuento <1500 células/mm³ o >7500 células/mm³, velocidad de sedimentación globular (VSG) >15 en la primera hora y recuento de plaquetas <150 o >440 células/m³) junto con un hemocultivo positivo.¹⁷

II. Antecedentes

Las infecciones de inicio tardío son un problema importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales con un 25% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer afectados. La sepsis por gramnegativos de inicio tardío se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos.¹⁸ Los factores de riesgo potenciales relacionados con la atención materna y neonatal como causa de infecciones neonatales de aparición tardía se han investigado.¹⁹ Sin embargo, es difícil determinar la etiología ya que muchos de estos factores de riesgo son comunes entre los bebés prematuros, lo que dificulta sacar conclusiones sobre la causalidad.

La incidencia de sepsis de inicio tardío varía entre los diferentes países.²⁰ Abdellatif y cols.,²¹ estudio a 125 recién nacidos con diagnóstico de sepsis de inicio tardío (LOS), de los cuales 69 (55.2 %) eran grampositivos, 52 (41.6 %) eran gramnegativos y cuatro (3.2 %) se debían a especies de *Cándida* (spp.). La mayoría de los recién nacidos (n = 113, 90.4%) nacieron; 69 (55.2%) eran hombres y 56 (44.8%) mujeres. La prevalencia de LOS entre los ingresos innatos fue de 4.3 por 1000 nacidos vivos. La mayoría de las infecciones ocurrieron en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (n = 81, 64.8%). Once (8.8%) lactantes fallecieron debido a sepsis por gramnegativos. *Klebsiella pneumoniae* seguida de *Pseudomonas aeruginosa* fueron la principal causa de muerte. Los antibióticos intraparto maternos fueron el único factor de riesgo independiente que se correlacionó con organismos gramnegativos en el análisis multivariante (p = 0.003).

La LOS está relacionada con la prematuridad, el bajo peso al nacer, procedimientos invasivos como la reanimación en la sala de partos, intubación traqueal, ventilación mecánica, colocación de catéter venoso central y procedimientos quirúrgicos.^{22,23} You y cols.,²⁴ Identificaron las diferencias en las características clínicas de la sepsis de inicio temprano y tardío (EOS y LOS) causada por *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) y describió los factores de riesgo de infección por *K. pneumoniae* resistente a múltiples fármacos (MDR-KP). Se compararon los datos demográficos,

las características clínicas y los factores de riesgo entre los dos grupos. 180 bebés (66 con EOS y 114 con LOS) se analizaron, lo que representó el 36.8 % de los casos de sepsis causados por MDR-KP. La frecuencia de insuficiencia respiratoria, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular fueron más frecuentes en el grupo LOS y una tasa más alta de síndrome de dificultad respiratoria aguda fue más común en los bebés en el EOS grupo ($P < 0.05$). La prematuridad, bajo peso al nacer, exposición prolongada a antibióticos, larga duración de la inserción del catéter periférico, tiempo de ventilación mecánica y nutrición parenteral prolongada, se asociaron con una mayor tasa de infección MDR-KP por análisis univariado ($P < 0.05$). Rafi y cols.,²⁵ sugieren que para prevenir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la sepsis neonatal, es necesario fortalecer las instalaciones existentes para la detección prenatal para el diagnóstico y tratamiento tempranos de la infección materna durante el embarazo, en su estudio encontró que el antecedente materno de infección del tracto urinario (ITU) durante el tercer trimestre del embarazo (ORa 2.75, IC 95%: 1.04-7.23, $p < 0.05$), parto prematuro (ORa 2.77, IC 95%: 1.08-7.13, $p < 0.05$) y la puntuación de APGAR < 7 a los cinco minutos (ORa 2.58, IC del 95 %: 1.04–6.39, $p < 0.05$) se asocian con la aparición de sepsis neonatal. Concluyo que la ITU materna y el sexo masculino de los recién nacidos se asociaron con el desarrollo de sepsis neonatal de inicio tardío, *escherichia coli* (40.7 %), *Staphylococcus aureus* (27.5 %) y *Klebsiella pneumoniae* (18.7%) fueron los organismos comúnmente aislados que causaron sepsis neonatal. La epidemiología y los factores de riesgo de la sepsis de aparición tardía en recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer en países en desarrollo son limitados y variables. Ma y cols.,²⁶ refieren que para encontrar los factores de riesgo asociados de LOS, dividieron a recién nacidos en el grupo LOS y el grupo de control, incluyeron a la fertilización in vitro (FIV). Los porcentajes de FIV y diabetes gestacional de las madres fueron más altos en LOS que en el grupo control. En comparación con el grupo de control, peso bajo al nacer (BW), edad gestacional (GA) y la puntuación de Apgar a 1 y 5 min fueron inferiores en el grupo LOS. Porcentajes de complicaciones que incluyen síndrome de dificultad respiratoria (RDS), peso bajo al

nacer (BPD), hemorragia intraventricular (IVH) severa, enterocolitis necrozante(NEC), shock, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada(DIC), anemia severa, neutropenia, acidosis metabólica y colestásis fueron todos más altos en el LOS que en el grupo de control. Los porcentajes de ventilación mecánica y cateterismo de venoso central (CVC) fueron mayores en el grupo LOS. La duración del CVC, el soporte respiratorio con ventilación invasiva y no invasiva, la oxigenoterapia y la nutrición parenteral fueron más largas en el grupo LOS que en el control. Pan y cols.,²⁷ reportaron que de 202 recién nacidos con LOS, Treinta y cuatro pacientes (16,8%) fallecieron. La regresión logística multivariable mostró que los predictores significativos de mortalidad fueron peso al nacer < 1500 g (OR:3.38; IC 95%: 1.33–8.62), dificultad respiratoria (OR:4.25; IC 95%: 1.31–13.77) y las convulsiones (OR: 4.09; IC del 95 %: 1.36–12.31).

Bor y cols.,²⁸ encontró que el bajo peso al nacer ($p = 0.039$), uso previo de antimicóticos ($p = 0.002$) o amikacina ($p = 0.040$), anomalías congénitas ($p = 0.002$), administración de nutrición parenteral total (NPT) ($p = 0.002$), cirugía ($p = 0.035$), trombocitopenia ($p = 0.007$), índice de masa plaquetaria bajo ($p = 0.011$), proteína C reactiva elevada ($p = 0.004$), concentración mínima inhibitoria (MIC) de carbapenem elevada ($p = 0.029$) y CIM de amikacina elevada ($p = 0.019$) se asociaron con la mortalidad. Los factores ambientales y del huésped determinan qué el recién nacido expuesto a un organismo potencialmente patógeno desarrollará infecciones graves u otras infecciones potencialmente invasivas.²⁹

Los agentes causales en LOS más frecuentes son *K pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.³⁰ Sin embargo, este también puede variar dependiendo de la población en estudio, a este respecto. Yu y cols.,³¹ evaluó la etiología regional y los factores de riesgo asociados, de 29 estudios, 164 750 recién nacidos fueron diagnosticados con sepsis. Los *estafilococos coagulasa negativos* (CoNS), *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* representaron el 33% (95% IC 24–43), el 17% (13–20) y el 14% (11–17), respectivamente. El *estreptococo del grupo B* (GBS) fue el aislado predominante en la sepsis de inicio temprano (EOS) (21%, 95% IC 10–31), mientras que la proporción

de CoNS fue la más grande en la sepsis de inicio tardío (32%, IC 95% 22-43), y los factores de riesgo asociados fueron: Enfermedades subyacentes maternas (2.61, IC del 95%: 1.48–4.61), ventilación mecánica (2.41, 1.37–4.23), colocación de catéter venoso central (2.74, 1.77–4.26), colocación de catéter central de inserción periférica (PICC) (4.26, 2.80–6.49), los usos múltiples de antibióticos (5.35; 1.85–15.43) y la nutrición parenteral total (7.96; 2.04–31.02).

Arias-Arellano y cols.,³² reportó que el desequilibrio termodinámico ($p < 0.001$) como uno de los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) tuvo una probabilidad de riesgo significativo de $RM = 9.18$ (IC95%: 2.71 a 31.10) veces para el desarrollo de sepsis neonatal tardía. En cuanto a los métodos invasivos, el cateterismo umbilical ($p = 0.003$) y la ventilación mecánica ($p < 0.001$) tuvieron una probabilidad de riesgo significativa de $RM = 6$ (IC95%: 1.91 a 18.77) y $RM = 7.93$ (IC95%: 2.50 a 25.15) veces respectivamente para el desarrollo de sepsis neonatal tardía. En cuanto a los factores maternos se encontró que las madres con menos de cinco controles prenatales ($p < 0.001$) tuvieron la probabilidad de riesgo significativo de $RM = 7.93$ (IC95%: 2.50 a 25.15) para el desarrollo de sepsis de tipo nosocomial o tardía. Los factores de riesgo que Fernández-Prada y cols.,³³ reportó en su estudio fueron: presencia de catéter venoso (OOR = 5.0 [IC 95% 1.4-17.8]; $p = 0.016$); nutrición parenteral (OR = 6.8 [IC 95%: 1.8-25.7]; $p = 0.006$); sondaje vesical (OR = 5.9 [IC 95% 1.2-30.0]; $p = 0.028$) y peso al nacer ($p = 0.035$). Encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estancia hospitalaria media ($p = 0.004$) y los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales ($p = 0.002$). Se encontró resistencia a antimicrobianos tipo betalactamasas de espectro extendido CTX-M-14 en los 17 casos.

Klebsiella spp. es una de las principales causas de mortalidad en LOS, la mayoría de las infecciones ocurren en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, sin embargo, los factores que más se asocian con son de tipo nosocomial.³⁴ Manandhar y cols.,³⁵ en su estudio encontró que *Klebsiella pneumoniae* (34%, 15/44) y *Enterobacter* spp. (25%, 11/44) fueron los aislamientos más frecuentes. las

probabilidades de sepsis aumentaron con cada día adicional de uso de procedimientos invasivos como ventilación mecánica (OR 1.086, IC del 95 % 1.008–1.170), catéter en la arteria umbilical (OR 1.375, IC del 95 % 1.049–1.803), cánula intravenosa (OR 1,140, IC 95% 1.062-1.225); eventos de transfusión de sangre (OR 3.084, IC 95% 1.407–6.760); estancia en UCIN (OR 1.109, IC 95% 1.040-1.182) y fracaso de lactancia (OR 1.130, IC 95% 1.060-1.205). Las probabilidades de sepsis también aumentaron con leucopenia (OR 1.790, IC del 95 % 1.04–3.082), aumento de la proteína C reactiva (OR 1.028, IC del 95 % 1.016–1.040) y disminución del recuento de plaquetas (OR 0.992, IC del 95 % 0.989–0.994). En el análisis multivariado, aumento de días de inserción de cánula IV (OR 1.147, IC 95% 1.039-1.267) y nivel de PCR (OR 1.028, IC 95% 1.008-1.

En china se realizó un estudio para investigar los factores de riesgo de la sepsis de inicio tardío causada por bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos y encontraron que de un total de 1199 episodios de LOS con cultivo positivo en 1133 lactantes, una incidencia del 4.4 % (1133/25 725). En general, el 15.4 % (175/1133) de los bebés con LOS murió y el 10.0 % (113/1133) de los bebés murió dentro de los 7 días posteriores al inicio de la LOS. Entre 1214 patógenos aislados, las bacterias gramnegativas fueron las más comunes (51.8 %, 629/1214) y los hongos representaron el 17.1 % (207/1214). El uso de vías centrales, la duración más prolongada de los antibióticos y la exposición previa a carbapenémicos se relacionaron con un mayor riesgo de LOS fúngicos en comparación con las bacterias grampositivas. El LOS de bacterias gramnegativas se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de muerte, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante. El LOS fúngico se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de leucomalacia periventricular.³⁶

La sepsis neonatal tardía tiene tasas altas de incidencia y mortalidad en lactantes de bajo peso al nacer (MBPN) y de peso extremadamente bajo al nacer (EBPN), estos pacientes en muchas ocasiones requieren procedimientos invasivos con fines diagnósticos o terapéuticos como ventilación mecánica, catéteres venosos y

alimentación parenteral con un incremento significativo del riesgo de infección. Zhao, X³⁷ en su estudio, reporto que los patógenos más frecuentes fueron: 32 (63%) bacterias gramnegativas, 16 (31%) bacterias Gram positivas y 3 (6%) hongos. El análisis de regresión logística multivariable mostró que la edad gestacional, los pequeños para la edad gestacional, la duración de la nutrición parenteral, la colocación de un catéter central insertado periféricamente y la ventilación mecánica fueron factores de riesgo independientes para LOS en lactantes con MBPN y EBPN (OR = 0.84), 1.59, 1.34, 3.11 y 4.55 respectivamente; P<0.05).

A pesar de que de las sepsis asociada a la atención sanitaria pueden considerarse el efecto adverso más común en la población neonatal, y ser una causa importante de morbilidad y mortalidad principalmente por sepsis neonatal, no se cuenta con muchos estudios que brinden registros o datos epidemiológicos claros.³⁸ A este respecto Muñoz-Ante y cols.,³⁹ reporto en su estudio que los factores de riesgo más comunes fueron la prematuridad y el bajo peso al nacer, el uso de catéter venoso central, ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada y el uso de antibióticos por largo tiempo. La información encontrada en la literatura seleccionada muestra que las sepsis relacionadas con la atención sanitaria se presentan por diferentes factores de riesgo, pero principalmente por las características propias del neonato, como prematuridad, bajo peso al nacer y secundariamente factores asociados con la atención médica.^{40,41,42} Resulta controversial con los resultados obtenidos de los siguientes estudios, en los que el uso de Catéter Central de Inserción Periférica (PICC), nutrición parenteral, Ventilación Mecánica, uso de antibióticos de amplio espectro, monitorización invasiva, uso de incubadora, estancia superior a 21 días en la UCIN y el uso de bloqueadores de los receptores H2, resultaron ser los principales factores de riesgo asociados a sepsis. Además de estos, también se mencionaron el Bajo Peso al Nacer (BPN), la acidez estomacal baja, la lactancia materna insuficiente, las infecciones previas (maternas o no), el hacinamiento y la infraestructura de las unidades. Entre los mencionados, el uso de PICC fue el factor más grave.^{43, 44}

Al Analizar el manejo de sepsis neonatal en el hospital infantil de Morelia durante el periodo abril-septiembre 2018, estimar la frecuencia de sepsis neonatal por edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, frecuencia de sepsis neonatal temprana y tardía, conocer los factores de riesgo de sepsis, identificar las principales manifestaciones clínicas y alteraciones en estudios de laboratorio, así como describir el tratamiento establecido, microorganismos causales y evolución de los casos. Se obtuvo que de 33 pacientes con diagnóstico de sepsis (incidencia 22.91%,) 12 mujeres (36.4%) y 21 hombres (63.6%), relación mujer/hombre 1.75:1. 54% de los casos fue pretérmino, con mayor porcentaje de sepsis neonatal temprana (54.5%). Los principales factores de riesgo fueron el uso de catéter venoso central y colocación de sondas (81.8%), infecciones durante el embarazo (78.7%) prematuridad y bajo peso al nacer (54.5%).⁴⁵

III. Justificación

La sepsis neonatal es una condición patológica con índices altos de morbilidad y mortalidad a nivel internacional y nacional en el recién nacido dentro de las unidades de cuidados intensivos neonatales. Tiene impacto evidente y significativo en el paciente, en su evolución y pronóstico, así como en las familias y sistema sanitario en general, con incremento en el gasto de recursos para el sector salud de una manera altamente significativa.

Los microorganismos que causan sepsis en el periodo neonatal varían con base en la región geográfica, la edad de gestación y estos factores relacionados con las poblaciones locales y la unidad de cuidados intensivos neonatales. De acuerdo a la literatura revisada la prematurez y el bajo peso siguen siendo los factores de riesgo principales y que obligan al uso de procedimientos invasivos, en ese orden, sin embargo, estos factores pueden variar dependiendo de la población estudiada

La frecuencia y diseminación incontrolada de *Klebsiella pneumoniae*, es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo debido a la facilidad de transmisión, la dificultad del tratamiento y su impacto en la economía de la salud y social.

Considerando su gravedad, se evidencia la importancia de comprender de forma detallada y sistemática los principales factores de riesgo para la ocurrencia de sepsis, durante la hospitalización en la UCIN, considerando que, además de toda la fisiopatología compleja, también se asocia con secuelas neurocognitivas que afectarán el desarrollo y una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

IV. Planteamiento del problema

La sepsis neonatal es un problema de salud y se estimó 1,3 (IC del 95 %: 0,8 a 2,3) millones de casos incidentes anuales de sepsis neonatal en todo el mundo, lo que resultó en 203 000 (IC del 95 %: 178 700 a 267 100) muertes atribuibles a la sepsis.⁴⁶ Su incidencia varía según la definición del caso y la población estudiada y oscila entre 1 y 5 por 1.000 nacidos vivos.¹ Considerando que los recién nacidos se ven afectados de manera desproporcionada en los países de bajos ingresos y países de ingresos medios, es importante la evaluación de factores asociados a la presencia de la misma dentro de nuestra población. La incidencia en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1 000 nacidos vivos.⁵

Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que de 2 a 3% de los neonatos a término y del 20 a 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de sepsis neonatal,¹² los recién nacidos que desarrollan sepsis neonatal presentan factores de riesgo directamente asociados al embarazo, resolución del mismo, así como condiciones durante su hospitalización que incrementan el riesgo de presentar sepsis neonatal de presentación tardía, por lo que se considera significativa la evaluación y correlación de los mismos. Encontrado como agente causal de gran importancia a la *Klebsiella Pneumoniae*, que es un patógeno común e importante que causa infecciones neonatales.

Es difícil determinar la etiología de la sepsis, ya que muchos de estos factores de riesgo son comunes entre los bebés prematuros, lo que dificulta sacar conclusiones sobre la causalidad. Estudiar y conocer más sobre estos factores podría ayudar a implementar recomendaciones para mejorar tamizaje prenatal apropiado y adecuado para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la infección materna durante el embarazo, la identificación de embarazos de alto riesgo para el manejo perinatal adecuado de los recién nacidos y de esta manera prevenir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la sepsis neonatal.

IV.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca?

IV.2 Objetivos

Objetivo General

Determinar los factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca.

Objetivos específicos

- 1.- Identificar los factores de riesgo maternos asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de enero a diciembre 2021
- 2.- Identificar los factores de riesgo del recién nacido asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de enero a diciembre de 2021.
- 3.- Identificar los factores de riesgo asociados a la atención medica en sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de enero a diciembre de 2021

4.- Evaluar la asociación de los factores de riesgo maternos, del recién nacido y los asociados a la atención médica en sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* comparada con recién nacidos sin sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de enero a diciembre del 2021

IV.3 Hipótesis

Hi: Los factores de riesgo que se asocian con la sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* son los relacionados con la atención médica del neonato hospitalizado en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de enero a diciembre del 2021

Ho: Los factores de riesgo relacionados con la atención medica no se asocian con sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de enero a diciembre del 2023

V. Material y métodos

V.1 Diseño de investigación

Es un estudio de tipo transversal, analítico y retrolectivo

V.2 Análisis estadístico de la información

La información fue analizada utilizando el Paquete Estadístico SPSS. Versión 22.0.

Análisis univariado.

Las variables continuas se expresaron en medianas con sus respectivos rangos, los resultados se presentaron utilizando tablas, gráficas y cuadros. Se realizaron medidas de tendencia central, así como de las proporciones.

Análisis bivariado.

Para las variables cualitativas se calculó Chi cuadrada y odds ratio de las variables factores de riesgo en recién nacidos con sepsis y recién nacidos sin sepsis.

V.3 Ubicación espacio-temporal

V.3.1 Lugar

La investigación se llevó a cabo en el Servicio de Neonatología y Pediatría del Hospital General de Pachuca.

V.3.2 Tiempo

El protocolo se llevó a cabo durante el periodo de enero a agosto 2023.

V.3.3 Persona

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con sepsis neonatal tarde con aislamiento por hemocultivo de *Klebsiella Pneumoniae* durante el periodo de enero a diciembre 2021 y expedientes de pacientes sin sepsis

V.4 Selección de la población de estudio

V.4.1 Criterios de inclusión

- 1) Expedientes de pacientes de ambos sexos
- 2) Expedientes de pacientes hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Pediátrica del Hospital General de Pachuca

V.4.2 Criterios de exclusión

1) Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía con aislamiento de *Kblesiella Pneumoniae* trasladados de diferentes unidades hospitalarias.

V.4.3 Criterios de eliminación

1) Pacientes con datos incompletos o extraviados en el expediente clínico.

V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo

V.5.1 Tamaño de la muestra

Considerando el cálculo de la muestra con una población finita y en donde:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n= tamaño de muestra buscado

N= Tamaño de población o universo (total de pacientes) = 232 (pacientes hospitalizados durante el periodo de marzo 2021 a marzo 2022 por sepsis neonatal)

Z²: nivel de confianza, considerado en 95% con un valor de 1.96

p: probabilidad de que ocurra el evento estudiado (mortalidad estimada en 4.4%³⁶ basada en estudios previos).

q: probabilidad de que no ocurra el evento estudiado (1-p)

e: error de estimación máximo aceptado (5%)

Sustituyendo:

$$n = 232 \times 3.8416 \times 0.0418 / 0.5775 + 0.16057888$$

$$n = 37.25430016 / 0.73807888$$

$$n = 50$$

Se calculó un tamaño muestral de pacientes = a 50 expedientes, para realizar la comparación con neonatos hospitalizados sin sepsis, se compararán con 50 expedientes de neonatos en una relación de 1:1.

V.5.2 Muestreo

El muestreo fue aleatorio simple, el cual consistió en enlistar a todos los pacientes hospitalizados en la UCIN y UTIP durante el periodo de enero a diciembre del 2021 con diagnóstico de sepsis, de este grupo se identificó a los neonatos con sepsis causada por *klebsiella pneumoniae* y se enlistaron así como a los neonatos sin sepsis que correspondió al grupo con el que se comparó, se asignó un número progresivo en ambos grupos y mediante sorteo se eligieron 50 expedientes de cada grupo.

VI. Aspectos éticos

Esta investigación cumple las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su Título Segundo relacionado a aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en sus Artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su Artículo 17 se considera un riesgo tipo I investigación sin Riesgo. Manifestando que esta investigación, no presenta ningún riesgo que ponga en peligro la integridad de los participantes, garantizando la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida.

Para fines de esta investigación se elaboró consentimiento informado (anexo 2)

VII. Recursos humanos, físicos y financieros

Recursos Humanos

Investigador principal:

MC. Rocío Jacqueline Damián Ramírez - médico residente de segundo año de la subespecialidad en Neonatología médica.

Asesores metodológicos.

Mtra. en S.P Claudia Teresa Solano Pérez – UAEH

Asesor Clínico.

Dr. Abel Rodríguez Rodríguez – Hospital General de Pachuca

Recursos Físicos

Expediente Clínico.

Una computadora con recursos electrónicos y software especializado en análisis estadístico.

Una impresora para entregar los avances y resultados finales.

Recursos materiales

Expedientes clínicos de pacientes operados de colecistectomía.

Hojas para la recopilación de los datos.

Lápices.

Bolígrafos.

Engrapadora estándar.

Grapas estándar.

Equipo de cómputo con acceso a internet.

Impresora.

Cartuchos de tinta.

Hojas bond tamaño carta y oficio.

Revistas médicas de investigación electrónicas.

Libros de metodología de la investigación.

Recursos financieros

Estimados en \$6,000.00 y serán a cargo del investigador responsable.

VIII. Resultados

Se llevó a cabo el análisis de 100 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de selección del estudio, 50 expedientes correspondieron a neonatos con sepsis tardía y se compararon con 50 expedientes de neonatos que no presentaron sepsis, las medidas de tendencia central y de dispersión arrojaron una edad media de 34.61 semanas de gestación , una mediana de 35, la edad mínima fue de 27 y la máxima de 40 semanas de gestación, el promedio de peso fue de 1925.86 gramos una mediana de 1755 gramos, peso mínimo de 860 y un máximo de 3890 gramos.

Tabla 1. Medidas de tendencia central y de dispersión de los neonatos con sepsis neonatal tardía y sin sepsis

	Peso del recién nacido (gramos)	Semanas de gestación
N (100)		
Media	1925.86	34.61
Mediana	1755.00	35.00
Desv. típ.	815.45	3.13
Mínimo	860	27
Máximo	3890	40

Fuente: expediente clínico

Se agruparon a los pacientes de acuerdo al peso y el grupo con mayor número de pacientes se encontró entre 1001 a 1500 gramos (40, 40%) como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2. Peso agrupado de los recién nacidos atendidos en UCIN y UTIN del Hospital General de Pachuca

	Frecuencia (No.)	Porcentaje (%)
<= 1000	4	4
1001 – 1500	40	40
1501 – 2000	12	12
2001 – 2500	17	17
2501 +	27	27
Total	100	

Fuente: Expediente clínico

En relación a las semanas de gestación de los neonatos el grupo con mayor porcentaje se encontró entre las 34 y 38 semanas de gestación (54, 54%) como se puede observar en la tabla 3.

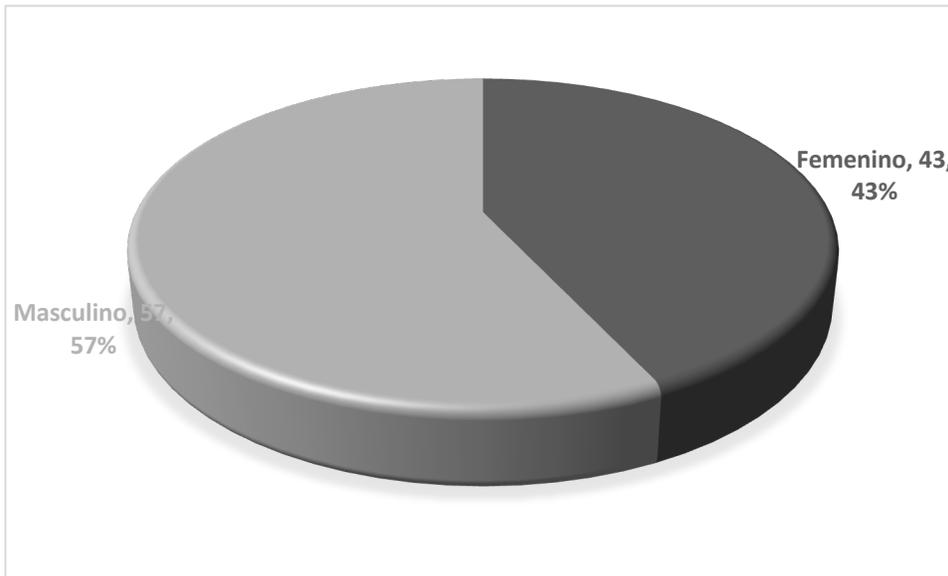
Tabla 3. Semanas de gestación de los recién nacidos atendidos en UCIN y UTIP del Hospital General de Pachuca

Semanas de gestación por grupo	Frecuencia (No.)	Porcentaje (%)
<=28	2	2
29 – 33	34	34
34 – 38	54	54
39+	10	10
Total	100	100

Fuente: Expediente clínico

El sexo que predominó en el estudio correspondió al masculino con 57 recién nacidos (57%).

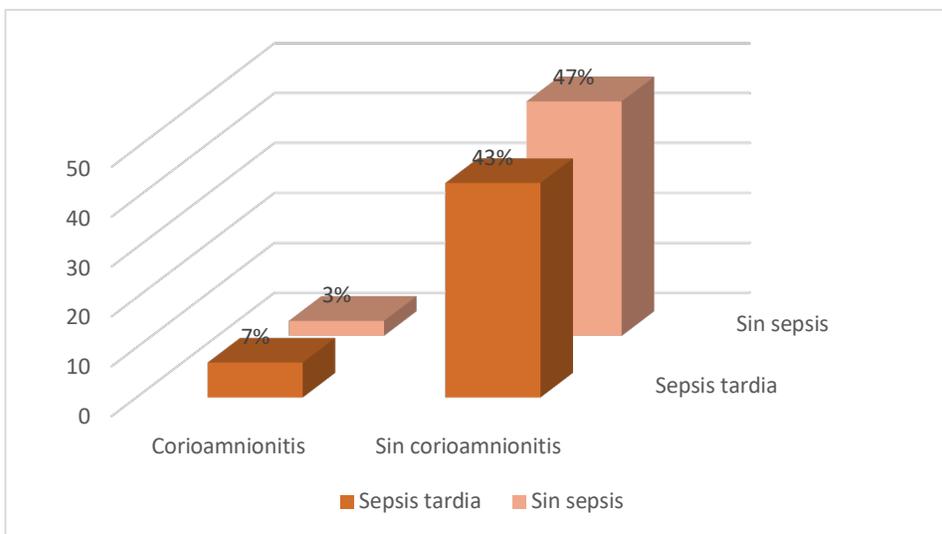
Fig. 1 Sexo de los recién nacidos atendidos en UCIN y UTIP



Fuente: Expediente clínico

La corioamnionitis se presentó con mayor frecuencia en la sepsis tardía, 7 (7%) pacientes comparada con 3 neonatos (3%) en el grupo de sin sepsis como se muestra en la fig.2.

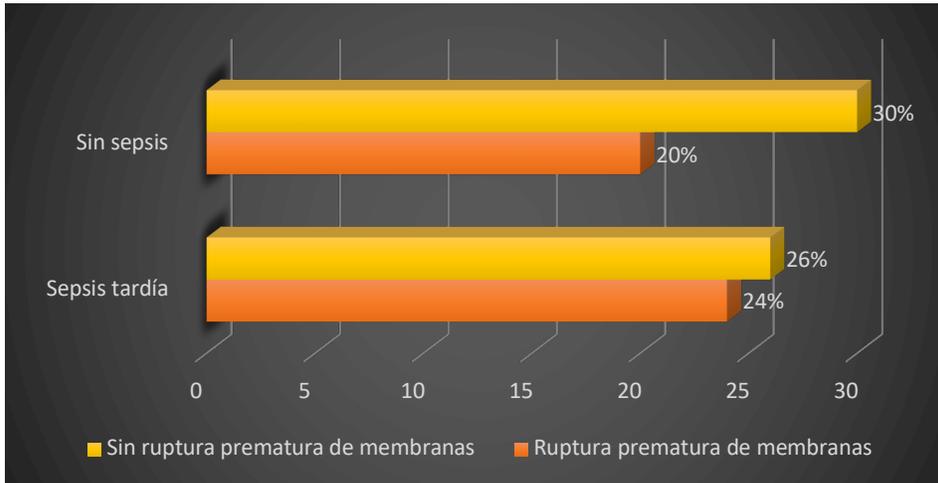
Fig. 2 Corioamnionitis en los recién nacidos con sepsis tardía y sin sepsis atendidos en la UCIN y UTIP del Hospital General de Pachuca



Fuente: expediente clínico

La ruptura de membranas como factor de riesgo para sepsis neonatal tardía se presentó ligeramente mayor en este grupo 24 pacientes (24%) comparado en neonatos sin sepsis que se observó en 20 neonatos (20%), fig. 3.

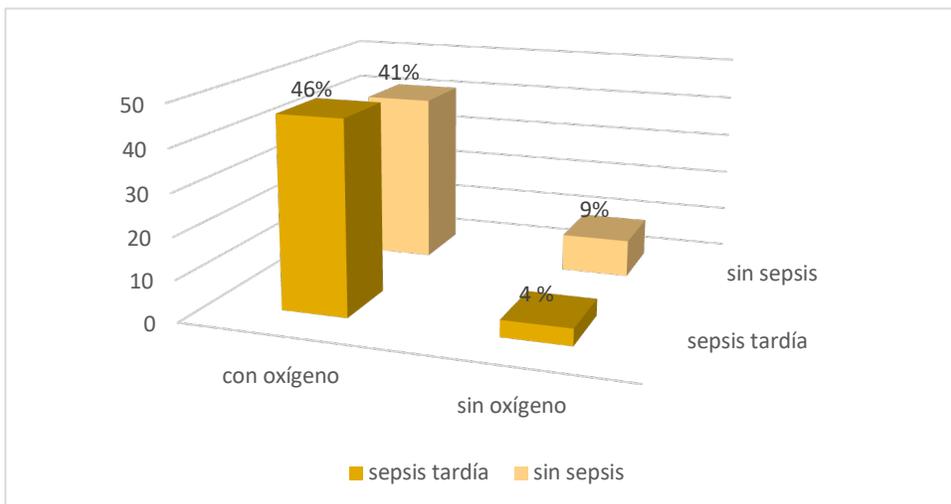
Fig. 3 Ruptura de membranas en neonatos atendidos en la UCIN y UTIP del Hospital General de Pachuca



Fuente: expediente clínico

De los 100 expedientes 46 (46%) de los recién nacidos requirieron aporte de oxígeno en el grupo de sepsis tardía y 41 (41%) en el grupo de sin sepsis, ligeramente incrementada en el grupo de sepsis tardía, fig. 4.

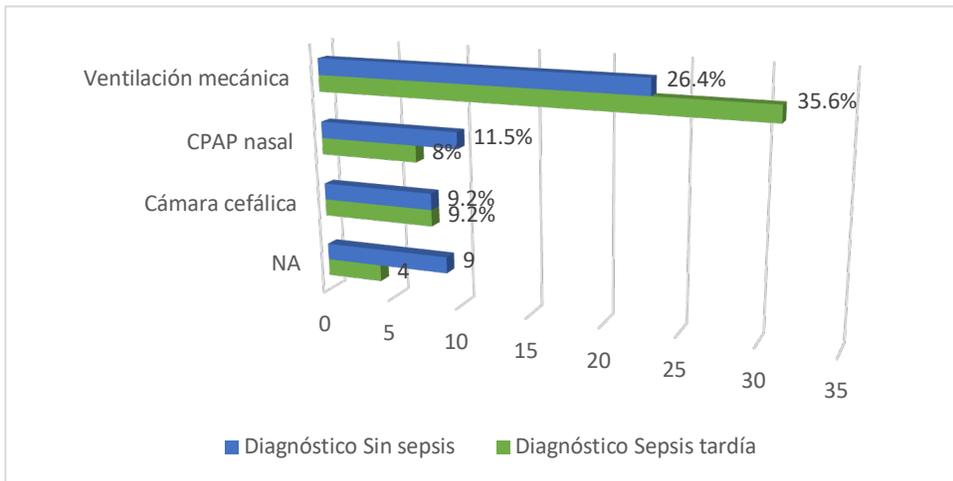
Fig. 4 Aporte de oxígeno en recién nacidos con sepsis neonatal tardía y sin sepsis neonatal



Fuente: Expediente clínico

El dispositivo que más se utilizó para aporte de oxígeno fue la ventilación mecánica en sepsis tardía, 31 (35.6%) comparado con 23 (26.4%) en neonatos sin sepsis como se muestra en la Fig. 5.

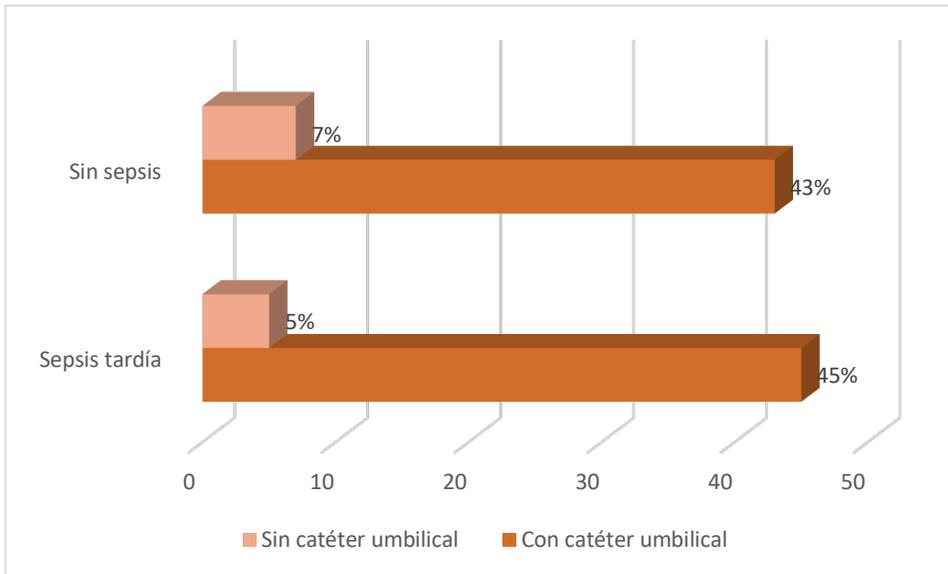
Fig. 5 Dispositivo para aporte de oxígeno en neonatos atendidos en UCIN y UTIP del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

A 45 (45%) neonatos se les instaló catéter umbilical durante su hospitalización en el grupo de sepsis tardía y en el grupo de sin sepsis a 43 (43%), con frecuencia muy parecidas en ambos grupos, fig. 6.

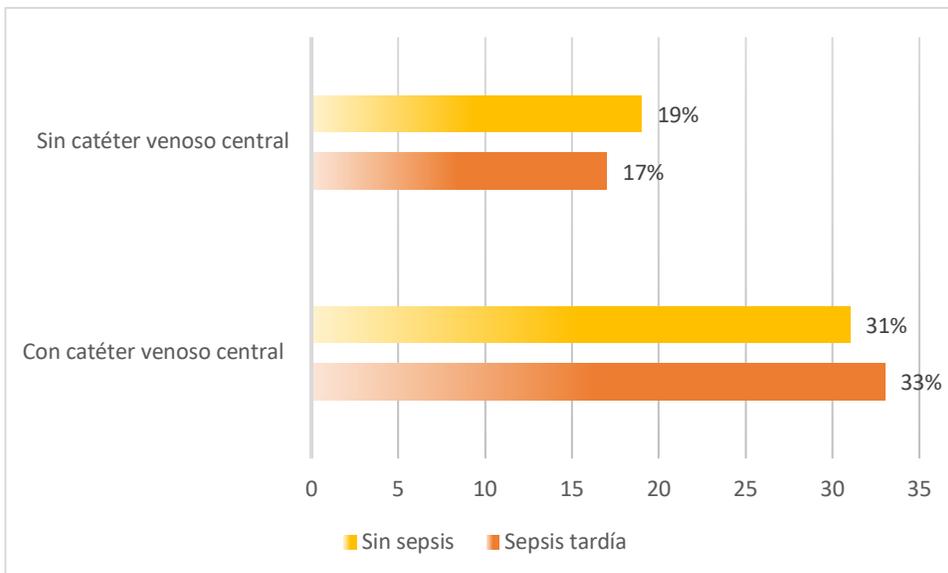
Fig. 6 Catéter umbilical en neonatos atendidos en UCIN y UTIP del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Se colocó catéter venoso central durante su estancia en UCIN y UTIP a 33 neonatos (33%) con sepsis tardía y sin sepsis a 31(31%), el uso del CVC fue muy parecida en ambos grupos, como se observa en la fig. 7.

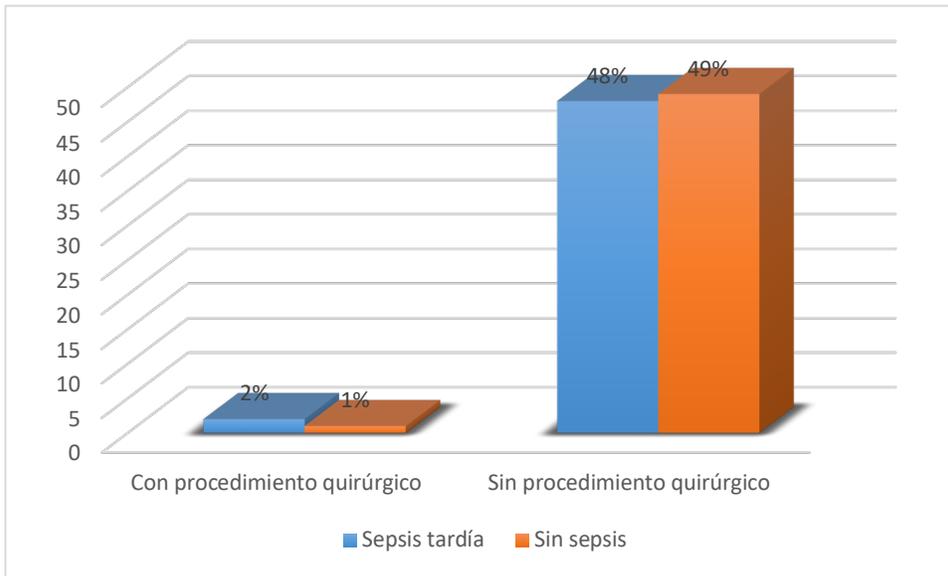
Fig. 7 Catéter venoso central en neonatos con sepsis neonatal tardía y sin sepsis



Fuente: Expediente clínico

Solo se le realizó procedimiento quirúrgico a 3 pacientes, de los cuales 2 (2%) fueron al grupo de sepsis tardía, muy similar en los dos grupos de estudio.

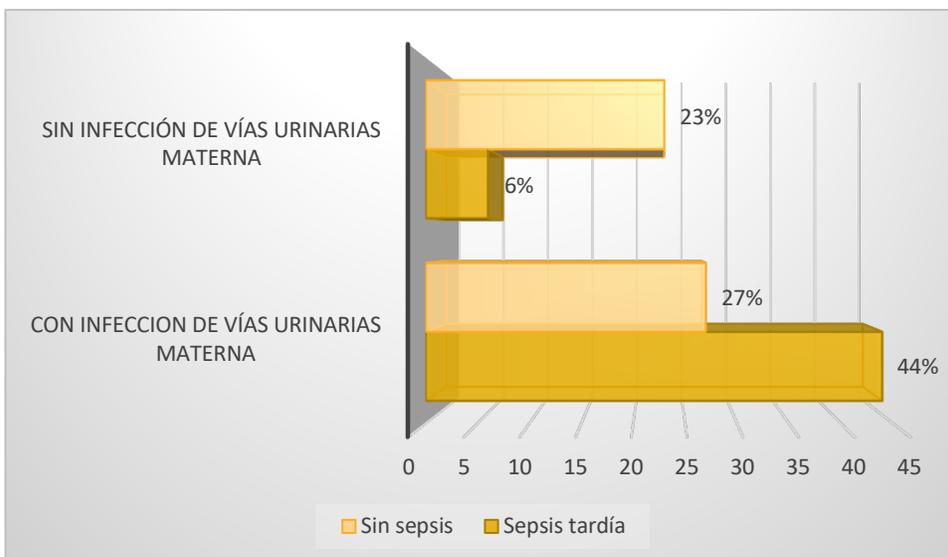
Fig. 8 Procedimiento quirúrgico en neonatos con sepsis tardía y sin sepsis



Fuente: Expediente clínico

La infección de vías urinarias materna se presentó en 44 pacientes (44%) del grupo de sepsis tardía comparado con 27 (27%) del grupo de sin sepsis, las infecciones de vías urinarias se presentó con mayor frecuencia en el grupo de sepsis tardía como se puede apreciar en la fig. 9.

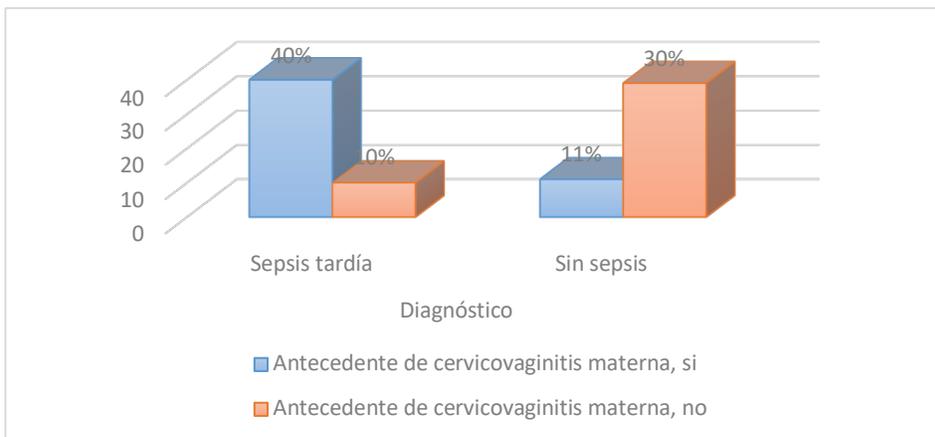
Fig. 9 Antecedente de infección de vías urinarias materna en neonatos de UCIN y UTIP que presentaron sepsis neonatal y sin sepsis



Fuente: expediente clínico

El antecedente de cervicovaginitis materna se presentó en 40 pacientes (40%) en el grupo de sepsis tardía y en 11 (11%) en el grupo de sin sepsis, predominando en el grupo de sepsis tardía.

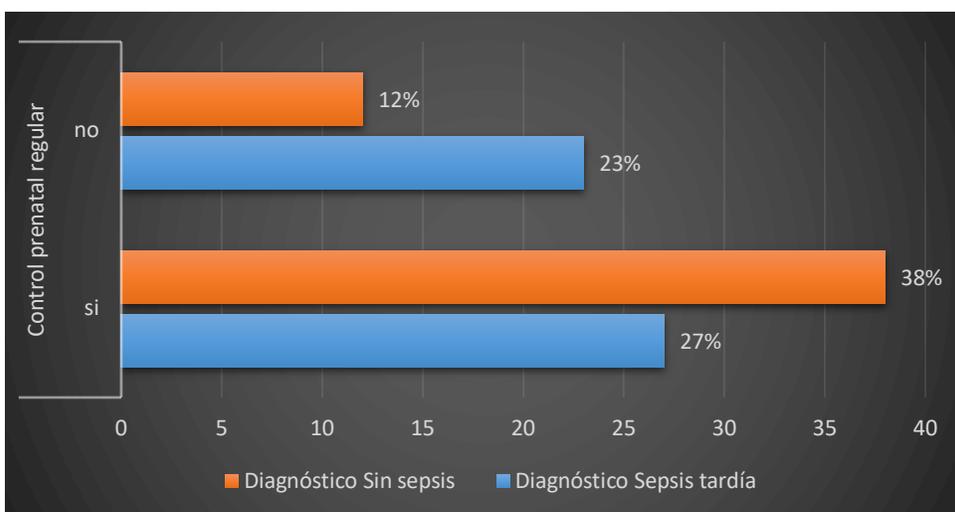
Fig. 10 Antecedente de cervicovaginitis materna en neonatos con sepsis tardía y sin sepsis



Fuente: Expediente clínico

El control prenatal regular se observó en 27 (27%) en neonatos con sepsis tardía y en 38 (38%) en neonatos sin sepsis, observamos que el control prenatal regular fue mayor en el grupo de neonatos sin sepsis, fig. 11.

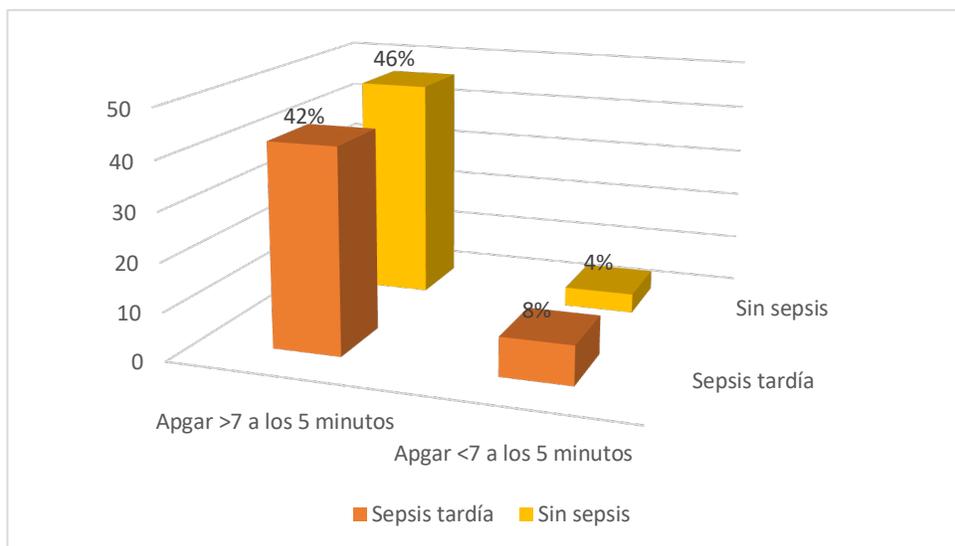
Fig. 11 Control prenatal en neonatos atendidos en UCIN y UTIP del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Al evaluar el Apgar a los 5 minutos solo 8 (8%) continuaron con Apgar menor a 7 a los 5 minutos de su nacimiento y en el grupo de sin sepsis, 4(4%). Fue mayor el número de neonatos en el grupo de sepsis tardía que no mejoro el Apgar a los 5 minutos.

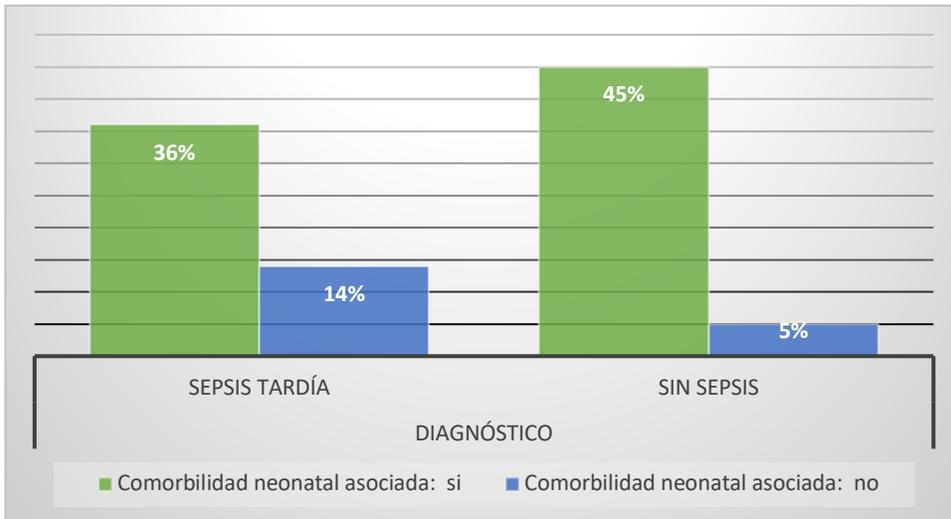
Fig. 12 Apgar > 7 a los 5 minutos en neonatos atendidos en UCIN y UTIP



Fuente: Expediente clínico

Las comorbilidades se presentaron en 36 (36%) neonatos con sepsis tardía y 45 (45%) sin sepsis, la presencia de otras patologías en los recién nacidos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo sin sepsis, como se observa en la fig.13.

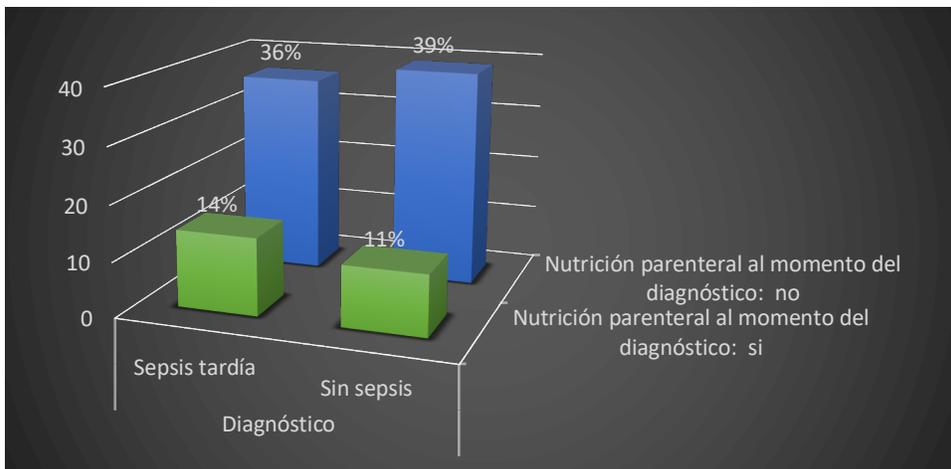
Fig. 13 Comorbilidad neonatal asociada en neonatos con sepsis tardía y sin sepsis



Fuente: Expediente clínico

En el momento que se realizó el diagnóstico de sepsis, 14(14%) neonatos recibían nutrición parenteral, en el grupo de sepsis tardía y 11 (11%) en el grupo de sin sepsis, con una diferencia pequeña entre los dos grupos.

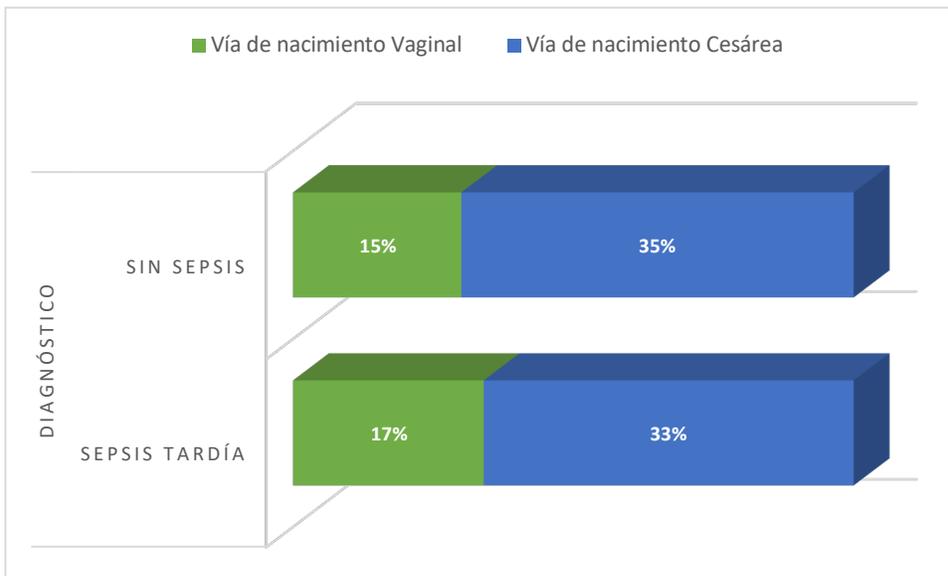
Fig. 14 Nutrición parenteral al momento del diagnóstico en neonatos atendidos en UCIN del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

La vía de nacimiento de predominio en el grupo de sepsis tardía fue cesárea (33, 33%) y en el grupo de sin sepsis se realizó cesárea a 35 (35%), su comportamiento fue muy parecido en los dos grupos.

Fig. 15 Vía de nacimiento de los neonatos con sepsis tardía y sin sepsis



Fuente: Expediente clínico

Se calcularon las pruebas de Chi cuadrado y Odds ratio de los factores de riesgo en los grupos de estudio: Entre los factores de riesgo maternos que no fueron significativos encontramos a la ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, control prenatal regular y la vía de nacimiento ($p > 0.05$), de los factores de riesgo neonatales que no se asociaron a sepsis tardía encontramos a edad gestacional, sexo, comorbilidades y Apgar ($p > 0.05$), y finalmente de los factores relacionados con la atención hospitalaria ninguno de los estudiados presentaron asociación ($p > 0.05$), los factores de riesgo que mostraron significancia estadística fue: Infección de vías urinarias (OR 6.247; IC95%2.257-17.294; $p= 0.000$), cervicovaginitis (OR 14.182; IC95%5.412-37.160; $p=0.000$), y peso del recién nacido (OR 2.279 IC95% 1.017-5.108; $p=0.044$).

Tabla 4. Pruebas de Chi cuadrado y Odds ratio de los factores de riesgo de sepsis tardía causada por *Klebsiella pneumoniae* comparada con neonatos sin sepsis

Sepsis tardía	Sin sepsis	Odds ratio	IC95%	Chi cuadrada
---------------	------------	------------	-------	--------------

	No.	No.			<i>p</i>
Sexo					
Femenino	20	23	0.783	0.354-	0.545
Masculino	30	27		1.730	
Coriamnionitis	7	3	2.550	0.620-	0.182
				10.492	
Ruptura prematura de membranas	24	20	1.385	0.627-	0.420
				3.058	
Catéter umbilical	45	43	1.465	0.432-	0.538
				4.969	
Catéter venoso central	33	31	1.190	0.525-	0.677
				2.695	
Procedimiento quirúrgico	2	1	2.042	0.179-	0.558
				23.266	
Infección de vías urinarias materna	44	27	6.247	2.257-	0.000
				17.294	
Cervicovaginitis	40	11	14.182	5.412-	0.000
				37.160	
Control prenatal regular	27	38	0.371	0.158-	0.021
				0.871	
Apgar < 7 a los 5 minutos	8	4	0.457	0.128-	0.218
Apgar >7 a los 5 minutos	42	46		1.627	
Comorbilidad neonatal	36	45	0.286	0.094-	0.022
				0.868	

Nutrición parenteral al momento del diagnostico	14	11	1.379	0.555- 3.427	0.488
Ventilación mecánica	31	23	1.913	0.863- 4.250	0.108
Vía de nacimiento					
Vaginal	17	15	1.202	0.518-	0.668
Cesárea	33	35		2.789	
Peso agrupado (gramos)					
≤1500	27	17	2.279	1.017-	0.044
1501 +	23	33		5.108	
Semanas de gestación agrupada					
≤32 sdg	16	11	1.668	0.682-	0.260
33+ sdg	34	39		4.083	

Fuente: Expediente clínico

IX. Discusión

La sospecha de sepsis independientemente de que exista o no síntoma, se basa en la presencia de factores de riesgo en el recién nacido o hallazgos que sugieren sepsis en el seguimiento.¹ Se llevó a cabo la revisión de 100 expedientes de pacientes hospitalizados en la UCIN Y UTIP del Hospital General de Pachuca, 50 neonatos con diagnóstico de sepsis tardía, confirmado por hemocultivo positivo donde se aisló *klebsiella pneumoniae*, y 50 neonatos sin sepsis, se identificaron los factores de riesgo maternos, neonatales y los relacionados con la atención médica. La sepsis tardía es un problema importante en la UCIN, se presenta hasta en un 25%¹⁶ de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, el porcentaje de nuestro estudio fue aún más alto al reportado por la literatura, coincidiendo también con Abdellalif²¹ y You²⁴ y Bor²⁸ quienes reportaron que la sepsis se presenta con mayor frecuencia en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, de hecho, es considerado uno de los principales factores de riesgo para sepsis.⁶

La literatura refiere que el puntaje de Apgar menor a 7 a los cinco minutos se asocia con sepsis neonatal temprana, no así con la sepsis tardía,² encontramos resultados parecidos ya que, Apgar menor de 7 no se asoció a la presencia de sepsis neonatal tardía, y diferimos con lo reportado con Ma Cols²⁶ el cual observo que el puntaje Apgar si se asocia con sepsis de inicio tardío, esto quizás se deba al tamaño nuestro tamaño de muestra, se requiere de estudios con tamaños de muestras más extensas para incrementar el poder estadístico.

Raffi²⁵ sugiere en su estudio que, para prevenir la morbilidad y mortalidad relacionada con la sepsis neonatal, es necesario fortalecer las instalaciones existentes para la detección prenatal, para el diagnóstico y tratamiento temprano de la infección materna durante el embarazo. En su estudio encontró que el antecedente de infección de vías urinarias son factores de riesgo para sepsis, coincidiendo con nuestros resultados ya que la IVU y la cervicovaginitis fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de sepsis neonatal tardía,

Los estudios revisados coinciden en que mayoría de las infecciones ocurren en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, pero para sepsis tardía causada por *klebsiella pneumoniae*, los factores que más se asocian con son los de tipo nosocomial, y aumenta el riesgo los procedimientos invasivos como la intubación traqueal, ventilación mecánica, colocación de catéter y procedimientos quirúrgico,^{22,23,34} lo cual no pudimos comprobar en este estudio ya que estos factores no mostraron significancia estadística, es importante considerar con qué tipo de población se realiza la comparación , ya que estos factores pueden variar de acuerdo al tipo de paciente, al tipo de institución y región , así como también del periodo de estudio, los factores que se asociaron a sepsis tardía fueron los neonatales y maternos.

X. Conclusiones

Los factores de riesgo maternos que se asociaron a sepsis tardía fueron infección de vías urinarias materna y cervicovaginitis.

Los factores de riesgo neonatales que se asociaron a sepsis neonatal tardía fue peso bajo al nacer.

Ninguno de los factores de riesgo relacionados con la atención media se asociaron a la sepsis tardía por lo que se rechaza la hipótesis de investigación .

XI. Recomendaciones

Las infecciones de vías urinarias y cervicovaginitis en las madres son un factor de riesgo importante para la presencia de sepsis neonatal, un adecuado control prenatal con diagnóstico y tratamiento oportuno puede mejorar el pronóstico del neonato.

Realizar estudios con tamaños de muestra más grandes, ya que una limitante de este estudio es el haber realizado con una muestra hospitalaria que puede ser diferente a la población de la cual procede.

XII. Anexos

Anexo 1



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación
Departamento de Investigación**



Formulario de Registro para el Protocolo de estudio:

Cédula de recolección de datos		
No. de expediente		No. de folio
Diagnostico 1) Sepsis tardía 2) Sin sepsis		
1) Sexo 1.- femenino 2.- masculino	2) Peso (Gramos)	3) Semanas de gestación
Hemocultivo		Germen aislado:

<p>1.- Positivo</p> <p>2.- Negativo</p>	<p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p>1) si</p> <p>2) no</p>	
<p>4) Presencia de corioamnionitis</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	<p>5) Presencia de Ruptura prematura de membranas significativa</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	
<p>6) Aporte de oxígeno suplementario.</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	<p>7) Dispositivo</p> <p>1.- Cámara cefálica.</p> <p>2.- CPAP nasal</p> <p>3.- Ventilación mecánica</p>	<p>8) Catéter umbilical</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>
<p>8) Catéter venoso central</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	<p>9) Procedimiento quirúrgico</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	<p>10) Antecedente de Infección de vías urinarias materna</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>
<p>12) Antecedente de cervicovaginitis materna</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	<p>12) Control prenatal regular.</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>	<p>13) Apgar >7 a los 5 min</p> <p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>

14) Comorbilidad neonatal asociada 1.- Si 2.- No	15) Nutrición parenteral al momento del diagnóstico. 1.- Si 2.- No
16) Vía de nacimiento 1.- Vaginal 2.- Cesárea	

Anexo 2



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación
Departamento de Investigación**



Factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca en un periodo de marzo 2021 a marzo 2022

Consentimiento Informado

Padre/tutor o Representante Legal _____ declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada “Factores de riesgo asociados a sepsis tardía por *Klebsiella Pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General de Pachuca en un periodo de marzo 2021 a marzo 2022”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento de Servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca. Entiendo que este estudio busca conocer los factores de riesgo asociados sepsis neonatal tardía causada por *klebsiella pneumoniae* y sé que mi participación se llevará a cabo en autorizar la utilización de los datos contenidos en el expediente clínico generado durante la hospitalización del recién nacido hospitalizado en la UCIN. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de

manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí. Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma participante:

Fecha:

Firma del Investigador:

Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con Dra. Rocío Jacqueline Damián Ramírez tel: 771 5689957 o con el Director del Comité de Ética en Investigación Dr. Sergio Muñoz Juárez tel. 7717134649.

XIII. Bibliografía

- 1.- Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. 2020 Jun 12;54(2):142–58.
- 2.- Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L, Gil-Villarreal F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2017;55(3):317–23.
- 3.- Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Frontiers in Medicine. 2021 Jun 11;8.
4. Ulloa-Ricárdez A, Salazar-Espino B. Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Revista del Hospital Juárez de México. 2019 Oct 23;86(3):110–5.
5. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Pública de México. 2003 Apr 1;45(2):90–5.
6. Thatrimontrichai A, Premprat N, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Risk Factors for 30-Day Mortality in Neonatal Gram-Negative Bacilli Sepsis. American Journal of Perinatology. 2019 May 14;37(07):689–94.
7. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The Lancet. 2017 Oct;390(10104):1770–80.
8. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O’Sullivan MJ, et al. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. Pediatrics. 2000 Jan 1;105(1):21–6.

9. Goh GL, Lim CSE, Sultana R, De La Puerta R, Rajadurai VS, Yeo KT. Risk Factors for Mortality from Late-Onset Sepsis Among Preterm Very-Low-Birthweight Infants: A Single-Center Cohort Study from Singapore. *Frontiers in Pediatrics*. 2022 Jan 31;9.
10. Solomon S, Akeju O, Odumade OA, Ambachew R, Gebreyohannes Z, Van Wickle K, et al. Prevalence and risk factors for antimicrobial resistance among newborns with gram-negative sepsis. *Cartelle Gestal M, editor. PLOS ONE*. 2021 Aug 3;16(8): e0255410.
11. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014 Jan 1;27(1):21–47.
12. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. The Impact of Environmental and Genetic Factors on Neonatal Late-Onset Sepsis. *The Journal of Pediatrics*. 2011 Feb;158(2):234-238.e1.
13. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 2005; 2(8):164-178.
14. Zaidi A, Huskins C, Thaver D, Bhutta Z, Abbas Z, Goldmann D. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365:1175–88.
15. Zea-Vera A, Turin C, Ochoa T. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(2):358-363.
16. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *NeoReviews*. 2020 Aug 1;21(8): e505–34.
17. Schlapbach LJ, Kissoon N. Definition of pediatric sepsis. *JAMA Pediatrics*. 2018; 172(4):312-314.

18. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Sepsis de inicio tardío en recién nacidos de muy bajo peso al nacer: la experiencia de la Red de Investigación Neonatal del NICHD. *Pediatría* 2002. Agosto; 110 (2 Pt 1):285-291. 10.1542/peds.110.2.285
19. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Análisis de casos y controles de bacteriemia endémica por *Serratia marcescens* en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007. Mar; 92 (2): F120-F126. 10.1136/adc.2006.102855
20. Hammoud MS, Al-Taiar A, Al-Abdi SY, Bozaid H, Khan A, AlMuhairi LM, et al. Sepsis neonatal de aparición tardía en los estados árabes de la región del Golfo: estudio prospectivo de dos años. *Int J Infect Dis* 2017; 55 :125-130. 10.1016/j.ijid.2017.01.006
21. Abdellatif, M., Al-Khabori, M., Rahman, A. U., Khan, A. A., Al-Farsi, A., & Ali, K. Outcome of late-onset neonatal sepsis at a tertiary hospital in Oman. *Oman medical journal*,2019;34(4), 302.
22. Strunk T, Doherty D, Jacques A, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*.2012; 129(1): e134–e141. 12.
23. Bulkowstein S, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, et al. Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. *BMC Pediatrics*. 2012; 16: 82.
24. You, T., Zhang, H., Guo, L., Ling, KR, Hu, XY, & Li, LQ. Differences in the clinical features of early and late neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2020; 34, 2058738420950586.

25. Rafi, MA, Miah, MMZ, Wadood, MA, & Hossain, MG. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: a case-control study at a tertiary care hospital in Rajshahi, Bangladesh. *Plos one*,2020; 15(11), e0242275.
26. Ma, L., Peng, Q., Wang, W., Yang, Y., Chen, Y., Wang, L., & Lin, H. C. Late-onset sepsis in very low birth weight preterm infants: 7 years' experience at a tertiary hospital in China. *Pediatrics & Neonatology*,2021; 62(5), 529-535.
27. Pan, T., Zhu, Q., Li, P., Hua, J., & Feng, X. Late-onset neonatal sepsis in Suzhou, China. *BMC pediatrics*, 2020; 20, 1-7.
28. Bor, M., & Ilhan, O. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for mortality. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2021;67(3), fmaa057.
29. Nizet V, Kelin JO, Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Kelin JO, editors. *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 217–90.
30. Guo, J., Luo, Y., Wu, Y., Lai, W., & Mu, X. Clinical characteristic and pathogen spectrum of neonatal sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*,2019; 25, 2296.
31. Yu, Y. Q., He, X. R., Wan, L. J., Yang, Y. H., & Chen, P. Y. Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China: a systematic review and meta-analysis from data of 30 years. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*,2022; 35(25), 7541-7550.

32. Arias-Arellano, S., Cáceres-Aucatoma, F., Geyson, D., & Segarra-Galarza, K. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2019; 57(4), 226-231.
33. Fernández-Prada, M., Martínez-Ortega, C., Santos-Simarro, G., Morán-Álvarez, P., Fernández-Verdugo, A., & Costa-Romero, M. Brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido en una unidad de cuidados intensivos neonatales: factores de riesgo y medidas de prevención clave para su erradicación en tiempo récord. In *Anales de Pediatría*. 2019; 91 (1), pp. 13-20. Elsevier Doyma.
34. Piening, BC, Geffers, C., Gastmeier, P. & Schwab, F. Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. *Plos one*, 2017;12(6), e0180134.
35. Manandhar, S., Amatya, P., Ansari, I., Joshi, N., Maharjan, N., Dongol, S., ... & Karkey, A. Risk factors for the development of neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1), 1-11.
36. Jiang, S., Yang, C., Yang, C., Yan, W., Shah, V., Shah, P. S., ... & REIN-EPIQ Study Group. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015–2018: a cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 96, 1-9.
37. Zhao, X. P., Zhou, W., Li, X. F., Song, Y. Y., Zhang, T. Y., & Liang, H. Incidence of late-onset sepsis in very low birth weight and extremely low birth weight infants and risk factors for late-onset sepsis. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2017; 19(11), 1129-1133.
38. García H, Cervantes-Luna B, González-Cabello H, Miranda-Novales G. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital

heart disease. *Pediatr Neonatol* 2018; 59:404-409. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.014>.

39. Muñoz-Ante, K., Ortega-Amaya, C., Atencia-Poveda, J. W., García-Restrepo, M. C., & Garrido-Zea, E. F. Principales factores relacionados con las infecciones asociadas a la atención en salud en población neonatal entre 2014 a 2020. Revisión sistemática. *Medicina & Laboratorio*,2023; 25(2), 513-524.

40. Moffa M, Guo W, Li T, Cronk R, Abebe LS, Bartram J. A systematic review of nosocomial waterborne infections in neonates and mothers. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220:1199-1206. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.07.011>.

41. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3:5. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0043-3>.

42. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101: F72-78. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308707>.

43. LOBO SM, et al. Mortalidad por sepse no Brasil em um cenário real: projeto UTIs Brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2019; 31(1): 1-4.

44. SWERTS CAS, et al. A utilização do cateter central de inserção periférica em uma unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 40: 2268-2268

45. Romero Quiros, N. Manejo de sepsis neonatal en el Hospital Infantil de Morelia" Eva Sámano de López Mateos" durante seis meses. 2019

46. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(8):745–52.