

Desempeño del hemocultivo HemoCen aerobio neonatal con muestras clínicas en hospitales de La Habana, Cuba

Performance of blood culture HemoCen aerobic neonatal with clinical samples in hospitals in Havana, Cuba

Yudisleidy López Ricardo,^I Raisa Zhurbenko,^I Claudio Rodríguez Martínez,^I Dennis Someillan Iglesias,^I Adelaida Ortega Suris,^I Cecilia Ortiz Rodríguez,^{II} Ana Berta Álvarez Pineda,^{III} Julián Pérez Amarillo^{IV}

^I Centro Nacional de Biopreparados. Mayabeque, Cuba.

^{II} Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

^{III} Hospital "Eusebio Hernández". La Habana, Cuba.

^{IV} Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los neonatos tienen altas probabilidades de padecer bacteriemias debido a la inmadurez de su sistema inmune. El método convencional que se emplea para su diagnóstico es la inoculación de muestras de sangre en medios de cultivo especiales para hemocultivos. En el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen, Cuba), se diseñó el medio para hemocultivo listo para el uso HemoCen aerobio neonatal.

Objetivos: evaluar el desempeño de HemoCen aerobio neonatal frente a muestras clínicas procedentes de tres instituciones hospitalarias. Demostrar que este diagnosticador responde al propósito para el cual fue diseñado.

Métodos: se evaluaron 96 muestras de sangre de neonatos inoculadas en frascos de hemocultivo. Se realizó la identificación del microorganismo a las muestras positivas. Se determinó la capacidad diagnóstica del medio ensayando: positividad, tipo de bacteria aislada, sensibilidad, especificidad y exactitud diagnósticas, así como el valor predictivo del resultado positivo y negativo.

Resultados: de las muestras analizadas 11 resultaron positivas para un 11,5 % de positividad, detectando la presencia de 8 especies de microorganismos: *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus* y *Candida* spp. HemoCen aerobio neonatal mostró elevados valores de los indicadores diagnósticos.

Conclusiones: HemoCen aerobio neonatal detecta de forma satisfactoria la presencia en muestras de sangre de neonatos, de varios de los principales microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en los recién nacidos, por lo que cumple con el propósito para el cual fue diseñado.

Palabras clave: hemocultivos; neonatos; recién nacidos; muestras de sangre.

ABSTRACT

Introduction: Neonates have high probability for developed bacteremia due to the immaturity of their immune system. The conventional method used for the diagnosis of bacteremia is the inoculation of blood samples in special culture media for hemoculture. The ready to use HemoCen aerobic neonatal culture medium was designed in the National Center of Bioproducts (BioCen, Cuba).

Objectives: To evaluate the performance of HemoCen aerobic neonatal in clinical samples from three hospitals. To demonstrate that this medium fit to the purpose for which it was designed.

Methods: 96 blood samples from neonates were evaluated inoculating them into hemoculture bottles. The identification of microorganisms was executed for all positive samples. The diagnostic capacity of the culture medium was determined by the following variables: positivity, type of bacteria isolated, sensitivity, specificity and diagnostics accuracy and also, predictive value of the positive and negative results.

Results: Among all the samples tested, 11 were considered positives (11,5 % positivity), detecting the presence of 8 species of microorganisms: *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus coagulans* negative, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus* and *Candida* spp. HemoCen aerobic neonatal showed high values of diagnostic indicators.

Conclusions: HemoCen aerobic neonatal successfully detected the presence of several of the main pathogens that cause bacteremia and fungemias in blood samples of newborns, concluding that it meets the purpose for which it was designed.

Keywords: hemocultures; neonates; newborns; blood samples.

INTRODUCCIÓN

Los neonatos tienen altas probabilidades de padecer bacteriemias debido a la inmadurez de su sistema inmune, ya que nacen con una producción y una capacidad funcional limitadas de todos los componentes celulares.¹ Unido a esto el recién nacido está expuesto a múltiples microorganismos potencialmente patógenos en sitios como el canal del parto y la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), además el riesgo de bacteriemia aumenta con el uso de métodos invasivos como los dispositivos intravasculares.² El peligro de infección se incrementa si el neonato es prematuro o bajo peso al nacer, ya que esto conlleva a una hospitalización prolongada y mayor exposición a procedimientos y dispositivos invasivos, lo que lo hace más susceptible a infecciones bacterianas.

Las bacteriemias en neonatos pueden ser precoces cuando aparecen en las primeras horas de vida y suelen ser provocadas por contagio con gérmenes del tracto genital materno, o tardías cuando se manifiestan después de las 72 h y son, en su mayoría, causadas por microorganismos del ambiente hospitalario o provenientes del canal del parto. Ambas bacteriemias son causantes de elevados índices de morbimortalidad en los recién nacidos.

La Organización Mundial de la Salud calcula que, en el 2015, la mortalidad neonatal a nivel mundial estuvo alrededor de 2 682 000 neonatos, de ellos, el 7 % falleció por sepsis y otras condiciones infecciosas antes de los 27 días de nacidos.^{3,4} Estas infecciones se encuentran entre las tres primeras causas de muerte neonatal, junto a la prematuridad y las complicaciones en el parto (incluyendo la asfixia). En Cuba, ocurre de forma similar. Estudios recientes reportan a la sepsis neonatal como una de las tres primeras causas de muerte en los recién nacidos.⁵

Para el diagnóstico de las bacteriemias y fungemias el método convencional que se emplea es la siembra en hemocultivos, como único examen que permite su confirmación. Es conocido que la supervivencia de los pacientes sépticos es más probable cuando se conoce el microorganismo causal, y los mismos reciben el tratamiento de acuerdo a la susceptibilidad antimicrobiana.

En el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen, Cuba), se diseñó el HemoCen aerobio neonatal (HAN) para hemocultivo destinado a pacientes neonatales, en su forma de medio líquido listo para el uso.⁶ En su composición se incorporaron los elementos necesarios para promover el metabolismo y desarrollo de las especies de microorganismos aerobios más exigentes. El mismo basa su composición en el caldo triptona soya, enriquecido con bases nutritivas, factores de crecimiento, vitaminas y otros componentes que satisfacen los requerimientos nutricionales de bacterias y hongos.

Los objetivos de este estudio consisten en: evaluar el desempeño de HAN frente a muestras clínicas procedentes de tres instituciones hospitalarias y demostrar que este diagnosticador responde al propósito por el cual fue diseñado.

MÉTODOS

Instituciones implicadas en el estudio

La evaluación del desempeño de HAN se realizó en los servicios de microbiología de tres centros hospitalarios de La Habana, Cuba: Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" (HPDJMM), Hospital "Eusebio Hernández" (HEH) y Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro" (HGORGC).

Diseño del estudio

Se ejecutó un estudio descriptivo con carácter prospectivo, donde se evaluó un total de 96 muestras de sangre procedentes de los tres hospitales. Las muestras se tomaron a los recién nacidos, que por los síntomas presentados, fueron sospechosos de padecer sepsis neonatal, en el período comprendido de mayo a junio de 2013. De las muestras evaluadas en HGORGC, 34 se compararon con un medio de referencia de la firma Liofilchem (Italia).

Procedimiento para hacer la toma de la muestra

Como está recomendado, antes de inocular la muestra se comprobó el estado de cada frasco de HAN, verificando que no mostrara turbiedad, cambio de color, opalescencia, precipitados, rajaduras del envase, ni ausencia del protector plástico del casquillo, desechando los frascos defectuosos. Antes de realizar la punción para extraer la sangre, se desinfectó la piel en este sitio y en sus alrededores con solución de yodo-povidona.

Seguido a esto se tiró del protector del casquillo del frasco y se desinfectó el tapón con la misma solución. Para la extracción de la sangre se utilizaron jeringuillas estériles. Se ventiló el frasco antes de adicionar la muestra, ponchando el tapón con una aguja estéril. Se extrajo la sangre y se transfirió el contenido al frasco de HAN perforando el tapón e inyectando asépticamente. El volumen de sangre recomendado es de 0,5 a 1 mL para el neonato, teniendo en cuenta el tamaño y el peso del recién nacido.⁷ Se limpió la piel del paciente en el punto de extracción con alcohol. Se mezcló el contenido del frasco con la sangre, volteándolo varias veces. La etiqueta del frasco se rotuló con la información del paciente y se incubó a 35 ± 2 °C. La presencia de microorganismos se detectó al observar visualmente alguno de los signos de crecimiento microbiano como son turbidez, hemólisis, producción de gas, aparición de sangre "achocolatada" o la formación de una capa de crecimiento en la superficie o en el fondo del frasco. Antes de extraer el cultivo crecido se agitó el frasco y se extrajo con una jeringuilla estéril un volumen apropiado, el cual se inoculó en el agar sangre o agar chocolate. En los casos donde no se observó crecimiento en los frascos, estos se dejaron incubando por un período de 5 a 7 días y se realizó un subcultivo final.

La identificación final se completó con pruebas bioquímicas establecidas en los procedimientos de rutina de los centros hospitalarios. El procedimiento de identificación tuvo en cuenta la discriminación de contaminantes casuales procedentes de la piel o de otras fuentes.

Determinación de la capacidad diagnóstica de HAN

Las variables analizadas incluyeron la positividad del hemocultivo y tipo de bacteria aislada. Se calcularon parámetros como sensibilidad (S), especificidad (E) y exactitud (Ex) diagnósticas. Además, valor predictivo del resultado positivo (VPP) y valor predictivo del resultado negativo (VPN), según la norma ISO 16140 del 2013.⁸

RESULTADOS

De las 40 muestras de sangre evaluadas en el HPDJMM, procedentes de pacientes de la sala de neonatología, resultaron positivas dos, correspondientes a *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterobacter cloacae*. En las restantes 38 muestras no hubo crecimientos. Lo que representa un 5 % de positividad (tabla 1).

En el HEH de las 20 muestras de sangre ensayadas, cinco resultaron positivas, para un 25 % de positividad. Los microorganismos identificados fueron: *Enterobacter aerogenes* (1), *Klebsiella ozaenae* (1), *Staphylococcus aureus* (2) y *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN) no patógeno (1) (tabla 1).

En el caso del HGORGC, de las 36 muestras de sangre tomadas de los neonatos con sepsis o sospecha de esta, 34 se evaluaron en paralelo con el medio de referencia de

Liofilchem. De ellas, una resultó contaminada, cuatro positivas en el medio HAN (para un 12,5 %) y tres positivas en el medio de referencia (9,4 %). De los resultados positivos solo uno (*Enterobacter aerogenes* 1945) coincidió en ambos medios. Las restantes muestras positivas en HAN, correspondieron a *Escherichia coli* (1), que no se sembró en el medio de referencia y *Candida* spp (2), que no creció en el mismo. Mientras los otros dos resultados positivos en el medio de referencia fueron *Candida* spp. y SCN, los que no crecieron en HAN.

De forma general el medio HAN detectó la presencia de microorganismos en 11 muestras de las 96 evaluadas, para un 11,5 % de positividad (tabla 1).

La composición del medio HAN permitió la recuperación de ocho especies de microorganismos de diferentes géneros: *S. saprophyticus*, *E. cloacae*, *E. coli*, *E. aerogenes* 1945, *E. aerogenes*, SCN, *K. ozaenae*, *S. aureus* y *Candida* spp. (Fig.).

Tabla 1. Relación de muestras de sangre neonatal evaluadas en HemoCen aerobio neonatal en los tres hospitales y porcentaje de positividad

	HPDJMM*		HGORG**		HEH***		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hemocultivo positivo	2	5	4	11,1	5	25	11	11,5
Hemocultivo negativo	38	95	32	88,9	15	75	85	88,5
Total	40	100	36	100	20	100	96	100

*HPDJMM: Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez".

**HGORG: Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro".

***HEH: Hospital "Eusebio Hernández".

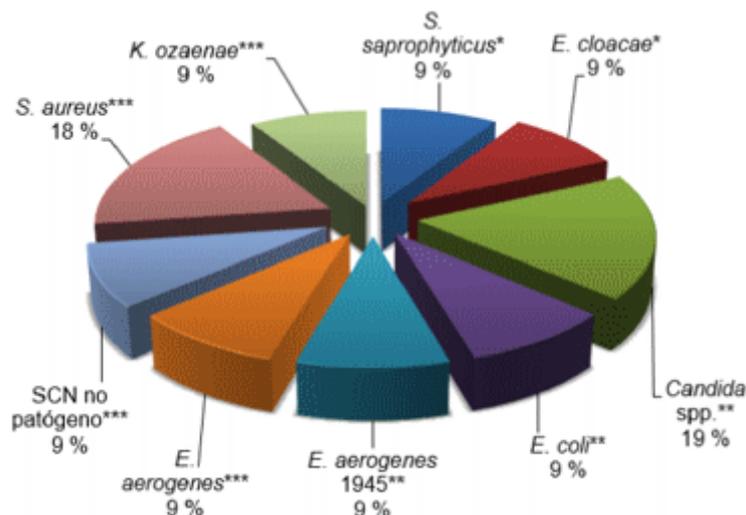


Fig. Especies aisladas de las muestras de sangre neonatal positivas en HemoCen aerobio neonatal.

HAN mostró elevados valores de los indicadores diagnósticos: 100 % de S, E y Ex diagnóstica. También los valores predictivos de los resultados positivos y negativos de HAN fueron 100 % (tabla 2).

Tabla 2. Valores de los parámetros de capacidad diagnóstica de HemoCen aerobio neonatal

Variable	%
Sensibilidad	100
Especificidad	100
Exactitud	100
Valor predictivo positivo	100
Valor predictivo negativo	100

DISCUSIÓN

Varios estudios, realizados en hospitales del sistema de salud cubano, dan como principal causa de mortalidad neonatal o entre las tres primeras causas, las sepsis e infecciones.^{5,9} Por tal motivo es de vital importancia contar con los medios de cultivo necesarios para diagnosticarlas a tiempo y mitigar su efecto sobre los recién nacidos.

En nuestro estudio el 11,5 % de las muestras presentaron hemocultivos positivos. El porcentaje de positividad está en correspondencia con lo reportado en la literatura por otros autores, como *Mendoza* y colaboradores que obtuvieron un 5,9 % de positividad en su estudio.¹⁰ En los hemocultivos la positividad depende de varios factores entre ellos el más importante que la determina es el volumen de sangre procesada, a mayor volumen mayor posibilidad de que caiga en el frasco la cantidad de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) necesarias para que un hemocultivo sea positivo, según *Lancaster* y colaboradores la cantidad mínima necesaria es 10 UFC en 0,5 mL de sangre.¹¹

Algunos autores describen el crecimiento de SCN en hemocultivos, como contaminación de la muestra por manipulación.¹⁰ Pero en los últimos años se les está dando mayor importancia a la presencia de este tipo de microorganismo en hemocultivos, ya que han resultado los que con mayor frecuencia se detectan. Estudios recientes, como es el caso de *Nerselles* y colaboradores,² donde el 50 % de los aislamientos de bacteriemias neonatales fueron por SCN, seguidos de *K. pneumomiae* y *S. aureus*, evidenciaron la relación de las bacteriemias neonatales con el uso de los diferentes tipos de dispositivos intravasculares. En dicho estudio *S. aureus* es el principal microorganismo aislado con el uso de catéter venoso periférico, seguido de SCN y *K. pneumoniae*. En aislamientos a partir de catéter umbilical y catéter venoso central por vía percutánea SCN fue el más predominante seguido de *K. pneumoniae*.² En adultos, SCN, también se reporta como uno de los primeros causantes de bacteriemias asociadas a la asistencia sanitaria.¹² En Cuba, ocurre de forma similar donde predomina el crecimiento de SCN en hemocultivos, seguido de *Klebsiella* spp.¹³ En otro estudio similar, también reportan a SCN como el microorganismo más aislado de hemocultivos, en la UCIN en el período que duró dicho estudio.¹⁴

Las bacteriemias por *Staphylococcus* spp. se relacionan a infecciones asociadas a los procesos sanitarios, ya que son los microorganismos del medio ambiente que más se aíslan en este tipo de infecciones. Mendoza y colaboradores plantean que tanto *S. aureus* como los SCN están relacionados más frecuentemente a sepsis tardía y sepsis asociada a la atención en salud, en especial en neonatos prematuros.¹⁰

En nuestro estudio *S. saprophyticus* es otro de los microorganismos aislados de HAN, a partir de las muestras de sangre de los recién nacidos. Se dificulta encontrar estudios que reporten la presencia de este microorganismo en hemocultivos, ya que en la mayoría la identificación llega hasta SCN. Solo en el estudio de Montúfar y colaboradores, en pacientes mayores de 15 años, se detectó la presencia *S. saprophyticus* en dos de las 130 muestras de sangre analizadas.¹² A pesar de que no es común encontrar a este patógeno como causante de bacteriemias neonatales, lo hallado en nuestro estudio se puede explicar, por el hecho de que *S. saprophyticus* tiene capacidad patogénica para causar infección del tracto urinario especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas y está considerado como el segundo agente más frecuente de cistitis después de *E. coli*.¹⁵ Por lo que puede existir transmisión vertical de la madre al recién nacido durante el parto.

Candida spp. y *E. coli* son reconocidos colonizadores del tracto genitourinario materno, por lo que es común, que estos microorganismos sean con frecuencia causantes de sepsis neonatales, tal como lo evidencia los resultados obtenidos por Mendoza y colaboradores,¹⁰ donde *E. coli* fue el segundo microorganismo más aislado de sepsis tempranas después de *Streptococcus agalactiae* y el primero en sepsis tardías.

En una revisión realizada por Izquierdo y Santolaya, se describe al canal del parto como principal fuente de contagio por *Candida albicans* de los neonatos, siendo esta, dentro de las levaduras la que con mayor frecuencia se aísla (43,8 %) seguida de *C. parapsilosis* (27 %).¹⁶ Pérez y colaboradores reportaron que, junto a SCN, *Candida* spp. fue el microorganismo más aislado (18,1 %) de 105 muestras analizadas en su estudio.¹⁴

Las enterobacterias que más se repiten en las UCIN son *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp.¹⁷ *E. coli* mayormente tiene un origen materno, aunque la transmisión al recién nacido puede ser también a través del personal de enfermería. Las especies de *Klebsiella* suelen tener su origen en el personal que manipula al recién nacido o en el entorno y se considera una importante causa de infección epidémica en las UCIN.¹⁷ En nuestro estudio se aisló *K. ozaenae*, este microorganismo es poco frecuente en bacteriemias neonatales, pero sí se ha descrito en adultos y se destaca por ser causante de alta mortalidad y por la resistencia a los antibióticos comúnmente usados.¹⁸

Según el estudio de Castro y colaboradores, *Enterobacter* fue el género menos aislado de hemocultivos positivos antes de las 72 h de vida de los neonatos, sin embargo, en las infecciones asociadas a cuidados sanitarios, *E. cloacae* encabezó la lista de agentes causales de tales infecciones. Además, en los últimos años este patógeno se ha podido relacionar con brotes infecciosos en UCIN.¹⁷ En el presente estudio se detectó la presencia de estas tres enterobacterias en los hemocultivos positivos que se sembraron en HAN.

Enterobacter aerogenes es un microorganismo poco aislado de hemocultivos, aunque se encontró en dos muestras de dos hospitales diferentes (HGORG y HEH). Resultado semejante obtuvieron Kangozhinova y colaboradores, donde hallaron *E. aerogenes* en cuatro muestras de 47 hemocultivos positivos de sepsis tardías para un 8,5 %.¹⁹

En el HPDJMM se procesaron 40 muestras de sangre neonatal, mientras en el HGORG y el HEH se utilizó una menor cantidad, 36 y 20 respectivamente. Sin embargo, la

positividad en los dos últimos hospitales resultó superior en 2 y 2,5 veces, al respecto, en comparación con el primero. Estos resultados pueden estar dados por el hecho de que el HGORGC y el HEH son centros ginecobstétricos. Los mismos tienen mayores probabilidades de encontrar hemocultivos positivos, ya que en estos se realizan partos y los recién nacidos están en riesgo de padecer sepsis tempranas por diversos factores. Entre estos factores se encuentran la exposición a los microorganismos del canal del parto, la prematuridad, el bajo peso al nacer, la inmadurez de su sistema inmunológico y sumado a esto pueden aparecer las sepsis tardías por toda la manipulación del personal médico, los procedimientos invasivos a los que son sometidos como catéteres y ventilación mecánica, entre otros. Mientras el HPDJMM es un hospital pediátrico, donde existe una sala de neonatología y las causas por las cuales los neonatos ingresan en este tipo de unidades son múltiples. Cuando un neonato ingresa por sepsis en un hospital pediátrico, la sepsis es tardía o la infección fue contraída en la comunidad, por lo que el número de estos casos de bacteriemia, tiende a ser menor en el hospital pediátrico que en los maternos, lo que justifica que la positividad del HAN en el HPDJMM haya sido menor que en los otros dos hospitales, a pesar de que se analizó un mayor número de muestras.

En la comparación de HAN con respecto al medio de referencia de la firma Liofilchem en el HGORGC, se observa que de las tres muestras positivas en el medio de referencia una sola coincidió con HAN, los restantes dos microorganismos no fueron detectados por HAN (*Candida* spp. y SCN), lo que no significa que sea incapaz de promover su crecimiento, ya que en otras dos muestras de sangre del mismo hospital se detectó la presencia de *Candida* spp. y en otra muestra del HEH si promovió el crecimiento de un SCN.

La S, E y Ex diagnósticas son parámetros de calidad relacionados directamente con el desempeño de un método. Para que un método analítico se pueda declarar confiable, la S y la E deben ser superiores al 90 %.²⁰ Los elevados valores de estos parámetros obtenidos en nuestro estudio, refuerzan los criterios de calidad en cuanto, a la capacidad del HAN para diagnosticar adecuadamente la presencia de microorganismos causantes de enfermedades en personas enfermas que realmente son portadoras de estos agentes patógenos.

El VPP es la probabilidad de estar infectado que tiene un individuo, cuando el resultado del ensayo ha sido positivo y el VPN es la probabilidad de no estar infectado que tiene un individuo, cuando el resultado del ensayo ha sido negativo. En nuestro estudio estos valores fueron del 100 %. Es decir, todas las veces que HAN fue positivo, el paciente realmente presentaba una bacteriemia y todas las veces que fue negativo el paciente no estaba infectado por ningún microorganismo. Por lo que se puede afirmar que este medio es una herramienta confiable para el personal médico a la hora de proporcionar o descartar un diagnóstico y en la aplicación del tratamiento adecuado y oportuno.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Penagos MJ, Berrón RD, García ML, Zaragoza JM. El sistema inmune del recién nacido. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2003;12(2):63-8.

2. Nercelles P, Vernal S, Brenner P, Rivero P. Riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares estratificados por peso de nacimiento en recién nacidos de un hospital público de alta complejidad: seguimiento de siete años. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(3):278-82.
3. UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality- Report 2015. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation: United Nations Children's Fund. New York; 2015 [citado 2016 Jul 15]. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2015/en/
4. who.int. [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2016 [citado 2016 Ago 1]. Disponible en: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/
5. López EC, Rodríguez Y, Castillo AA, Rodríguez N. Caracterización de la mortalidad neonatal en un Servicio de Neonatología entre 2001 y 2012. *Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2015 [citado 2016 Ago 1];41(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol41_3_15/gin01315.htm
6. Expediente de diseño. HemoCen Aerobio Neonatal. BioCen; 2013.
7. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: Propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014;31(2):358-64.
8. International Organization for Standardization. Microbiology of food and animal feeding stuffs-protocol for the validation of alternative methods. 2003; ISO 16140:2003. ISO, Geneva, Switzerland.
9. Díaz A, Racet Y, Díaz E, Reyes ES. Comportamiento de la mortalidad infantil durante once años en Nuevitas. *Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2005 [citado 2016 Jul 15];9(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552005000400006
10. Mendoza L, Osorio M, Fernández M, Henao C, Arias M, Mendoza L, et al. Tiempo de crecimiento bacteriano en hemocultivos en neonatos. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(5):337-45.
11. Lancaster DP, Friedman DF, Chiotos K, Sullivan KV. Blood volume required for detection of low levels and ultralow levels of organisms responsible for neonatal bacteremia by use of bactec peds Plus/F, Plus Aerobic/F Medium, and the BD Bactec FX System: an in vitro study *J Clin Microbiol* [Internet]. 2015 [citado 2016 Ago 23];53(11). Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/53/11/3609.full.pdf+html>
12. Montufar FE, Madrid CA, Villa JP, Diaz LM, Vélez JD, Vega J, et al. Bacteremia por *Staphylococcus coagulasa* negativo con concentración inhibitoria mínima para vancomicina ≥ 2 . *Infectio.* 2015;20(1):3-8.
13. Fernández N, Estrada JD, Díaz F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. *Rev Cubana de Pediatría* [Internet]. 2010 [citado 2016 Jul 15];82(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200003
14. Pérez Y, Clemades AM, Mederos Y, Navarro M, Arbelo I, Molina O, et al. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana de Pediatría* [Internet]. 2015 [citado 2016 Jul 15];87(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol87_1_15/ped07115.htm

15. Fariña N, Sanabria R, Figueredo L, Ramos L, Samudio M. *Staphylococcus saprophyticus* como patógeno urinario. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2005;3(1):31-3.
16. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev Chilena Infectol. 2014;31(1):73-83.
17. Castro B, Montesinos I, Fuster-Jorge P, Delgado T, Miguel-Gómez MA, Sierra A, et al. Epidemiología de las enterobacterias productoras de bacteriemias en los pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatal. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(4):227-32.
18. Boza R, SanRomán MA. Bacteremia por *Klebsiella ozaenae* y por *Klebsiella oxytoca* a proposito de cinco pacientes. Rev Costarric Cienc Méd [Internet]. 1985 [citado 2016 Ago 19]; 6(4). Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v6n4/art8.pdf>
19. Kangozhinova K, Abentayeva B, Repa A, Baltabayeva A, Erwa W, Stauffer F, et al. Culture proven newborn sepsis with a special emphasis on late on set sepsis caused by Enterobacteriaceae in a level III neonatal care unit in Astana, Kazakhstan. Wien Klin Wochenschr. 2013;125:611-15.
20. Ilstrup D. Statistical Methods in Microbiology. Clinical Microbiology Reviews. 1990;3(3):219-26.

Recibido: 10 de julio de 2017.

Aprobado: 21 de diciembre de 2017.

Yudisleidy López Ricardo. Centro Nacional de Biopreparados. Carretera a Beltrán Km 1/2, Bejucal, Mayabeque, Cuba.

Correo electrónico: yudisleidy.lopez@biocen.cu