

**EFICACIA DE LA LIMPIEZA CORPORAL CON CLORHEXIDINA EN
PREVENIR LA SEPSIS NEONATAL EN CUIDADO INTENSIVO REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

**LIZETH ORTEGÓN PARRA ^{1,3}, GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO^{1, 3,4},
IVOHNE FERNANDA CORRALES COBOS^{1,4}, JORGE ALBERTO CORTES
LUNA², LINA SOFIA MORON DUARTE ³.**

AFILIACIONES:

- 1. UNIDAD DE NEONATOLOGIA, FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL.**
- 2. GRUPO DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS,
FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.**
- 3. UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL
ROSARIO.**
- 4. FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL.**

TUTORA TEMÁTICA: DRA. GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO.

TUTORA METODOLÓGICA: DRA. LINA SOFIA MORÓN DUARTE.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA
BOGOTA, 2015**

**EFICACIA DE LA LIMPIEZA CORPORAL CON CLORHEXIDINA PREVENIR
LA SEPSIS NEONATAL EN CUIDADO INTENSIVO REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar por el título de: Especialista en
Neonatología.**

**LIZETH ORTEGÓN PARRA, GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO,
IVOHNE FERNANDA CORRALES COBOS, JORGE ALBERTO CORTES LUNA,
LINA SOFIA MORON DUARTE.**

TUTORA TEMÁTICA: DRA. GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO.

TUTORA METODOLÓGICA: DRA. LINA SOFIA MORÓN DUARTE.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA
BOGOTA, 2015**

Tabla de contenido

RESUMEN	5
1. INTRODUCCION	9
2. JUSTIFICACION	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	15
6. METODOLOGÍA	24
6.1 CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS	24
6.1.1 Tipos de estudios	24
6.1.2 Tipos de participantes	24
6.1.3 Tipos de comparaciones	24
6.1.4 Desenlaces	24
6.2.1 Bases de datos	25
6.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda	25
6.2.3 Otras fuentes de búsqueda	26
6.3 PLAN PARA LA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	26
6.3.1 Identificación de los estudios	27
6.3.2 Extracción y manejo de la información	27
6.3.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgos	27
6.3.4 Heterogeneidad	28
6.3.5 Medición del efecto de tratamiento	29
6.3.6 Unidad de análisis	29
6.3.7 Evaluación del sesgo de publicación	29
6.3.8 Análisis por subgrupos	29

6.3.9	Análisis de sensibilidad	29
6.3.10	Manejo de los datos perdidos	29
6.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
6.5	CONTROL DE SEGOS	30
6.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
7.	CRONOGRAMA	¡Error! Marcador no definido.
8.	PRESUPUESTO	54
9.	BIBLIOGRAFÍA	56

DEDICATORIA

A mi esposo Javier y mi hijo Samuel.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo incondicional aún en los momentos más difíciles.

A mis profesores y amigos por sus enseñanzas y acompañamiento.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La mortalidad neonatal se debe principalmente a procesos infecciosos y a prematuridad. Se ha sugerido que el lavado corporal total con clorhexidina podría reducir la mortalidad neonatal relacionada con infección. No existen revisiones sistemáticas que exploren la eficacia de esta intervención.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad de la limpieza corporal total con clorhexidina en la prevención de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en neonatos de alto riesgo hospitalizados en cuidado intensivo neonatal.

Metodología. Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda se hizo a través de las bases de datos Medline, Embase, LilaCS, Cochrane library y el registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Se incluyeron ensayos clínicos publicados en los últimos 15 años hasta el 30 de enero del 2015. Las variables cualitativas se estimaron mediante OR o RR con sus IC95%. Las variables cuantitativas mediante diferencias de promedios o diferencias estandarizadas de promedios con sus IC95%.

Resultados: Se incluyeron 3 estudios en el análisis cualitativo y cuantitativo. No se encontró evidencia concluyente que permita recomendar el uso de la limpieza corporal total con clorhexidina en los recién nacidos hospitalizados en cuidado intensivo neonatal.

Conclusión: No existe evidencia que permita concluir que la limpieza corporal total con clorhexidina al 0.25% es mejor respecto a otras intervenciones en prevenir la sepsis neonatal asociada al cuidado de la salud. Es una intervención segura sin efectos adversos significativos.

Palabras claves: Clorhexidina, Sepsis neonatal, Infección asociada al cuidado de la salud.

ABSTRACT

Background: Neonatal mortality is mainly due to infectious processes and prematurity. It has been suggested that whole body washing with chlorhexidine could reduce neonatal mortality associated with infection. No systematic reviews that allow exploring the efficacy of this intervention.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of total body cleansing with chlorhexidine in preventing infections related with health care in high risk neonates hospitalized in intensive care units.

Methodology: A systematic review of the literature was performed. The search was performed through Medline, Embase, Lilacs, Cochrane library databases and registration of clinical trials at the National Institute of Health. We included clinical trials published in the last 15 years until January 30, 2015. Qualitative variables were estimated by OR or RR with 95% CI. Quantitative variables by mean differences or standardized mean differences with 95% CI.

Results: Three studies were included in the qualitative and quantitative analysis. No conclusive evidence to recommend the use of total body cleansing with chlorhexidine in newborn hospitalized in neonatal intensive care was found.

Conclusión: There is no evidence to conclude that the total body washing with chlorhexidine to 0.25% is better compared to other interventions in the prevention of infections associated with health care of high risk neonatal patient hospitalized in neonatal intensive care. It is a safe procedure without significant adverse effects.

Keywords (MeSH): Chlorhexidine, neonatal sepsis, infection related to health care.

1. INTRODUCCION

La mortalidad infantil es un indicador importante del desarrollo de los países y un reflejo del direccionamiento de las políticas públicas. En las últimas dos décadas en el mundo mueren anualmente 9.2 millones de niños menores de cinco años, 4 millones (41%) son muertes neonatales. La mortalidad neonatal se debe principalmente a procesos infecciosos (30%) y prematuridad (28%). La carga de mortalidad por procesos infecciosos es incluso mayor en países con tasas de alta letalidad donde se estima que las infecciones aportan hasta el 50% de las muertes neonatales(1). La reducción de la mortalidad neonatal debe convertirse en una prioridad mundial en términos de salud pública. En Colombia, según el informe preliminar del DANE 2012, las tasas de mortalidad infantil (menores de 1 año) fueron de 16 por cada 1.000 nacidos vivos(2). La Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó en el 2001 los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), dentro de las metas propuestas está reducir la mortalidad infantil en dos tercios para final del año 2015, pero a pesar de la importante disminución a nivel mundial de las muertes infantiles en los últimos años, los reportes de la situación actual hacen pensar que no se podrá dar cumplimiento a este ODM(3).

Los neonatos que requieren hospitalización en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones infecciosas especialmente los críticamente enfermos con comorbilidades asociadas(4). Las UCIN tienen el reto permanente de disminuir la incidencia de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), Este indicador es muy variable con un rango reportado entre 7 y 24% a nivel mundial(5). Las IACS no solo aumentan la estancia hospitalaria, también llevan al uso extendido de pruebas de laboratorio y administración de antibióticos de amplio espectro incrementando los costos hospitalarios e impactando negativamente múltiples indicadores de calidad en salud como la mortalidad y las secuelas a largo plazo de los eventos de sepsis severa en neonatos de alto riesgo (2). Se estima que aproximadamente un 30% de las IACS se pueden prevenir adoptando medidas de vigilancia microbiológica, usando racionalmente los antibióticos, limitando los procedimientos invasivos, optimizando medidas de contacto y estandarizando protocolos de inserción de dispositivos (5)(6)(1).

Pero aun así, las IACS siguen siendo un problema importante con alta morbimortalidad en los recién nacidos hospitalizados, especialmente en los prematuros(7). La búsqueda de medidas preventivas para reducir aún más la incidencia de sepsis de origen intrahospitalario en las UCIN es una prioridad de la investigación clínica y un gran desafío para el personal que labora en las UCIN(4)(7)(8)(9).

El neonato desde el mismo momento del nacimiento inicia un proceso de adquisición de flora normal y este proceso se altera en el medio hospitalario donde la colonización de microorganismos está establecida no solo por el contacto del neonato con la madre sino también con el medio ambiente hospitalario y los demás pacientes que lo rodean a través del personal de salud(10)(11)(12)(44).El espectro de colonización de los recién nacidos hospitalizados en UCIN cambia progresivamente hacia flora potencialmente patógena que puede ser la causa de infecciones severas. Esta dinámica está siendo evaluada en el estudio de la sepsis neonatal asociada al cuidado de la salud(9)(13)(14).Un tema de amplio interés actualmente es la prevención de la colonización de la piel por flora hospitalaria para evitar las IACS especialmente en pacientes de alto riesgo(15)(16)(17).

La clorhexidina es un antiséptico tópico que inhibe el crecimiento de organismos disminuyendo o previniendo la colonización de la piel. Se usa rutinariamente en adultos en la prevención de bacteriemia por microorganismos de la piel previo a procedimientos como la inserción de líneas centrales(18). En neonatos existen estudios que evalúan la efectividad y la seguridad de la clorhexidina en la limpieza del canal del parto y la piel de los recién nacidos inmediatamente después del nacimiento o pocas horas después de este considerándose una estrategia segura(19)(20); sin embargo no existen datos sistemáticos disponibles en la literatura sobre la eficacia y tolerancia de la limpieza corporal con clorhexidina en neonatos contemplando escenarios diferentes al periodo periparto. Estudios realizados en adultos y en cuidado intensivo pediátrico sugieren que la implementación de esta estrategia es costo-efectiva para las instituciones y es de fácil implementación (21).

En este contexto se desarrolló una revisión sistemática de la literatura que evaluó la eficacia y seguridad de la limpieza corporal total con clorhexidina tópica en los neonatos con factores de riesgo para desarrollar sepsis tardía de origen intrahospitalario.

2. JUSTIFICACION

Uno de los indicadores más importantes de calidad a nivel hospitalario es la incidencia de IACS. Cada día se hace más prioritario brindar seguridad a los pacientes hospitalizados y uno de los puntos críticos es el riesgo alto que tienen de adquirir infecciones durante su hospitalización. Las unidades de cuidado intensivo neonatal son históricamente uno de los escenarios de mayor índice de IACS no solo por la vulnerabilidad intrínseca del grupo de pacientes inherente al estado de inmunosupresión con que se nace; sino porque cada día las UCIN atienden neonatos de mayor complejidad con comorbilidades múltiples asociadas, la más importante de ellas es la prematurez que les condiciona *per se* factores adicionales de riesgo, entre ellos la estancia hospitalaria prolongada que favorece la colonización con microorganismos patógenos del medio hospitalario(4)(5)(22).

La sepsis neonatal tardía en el contexto de IACS actualmente es más prevalente que la sepsis de origen temprano. En general la incidencia mundial de IACS en UCIN oscila entre 5-30% de los pacientes hospitalizados, en Colombia es de 7-24,5% , sin embargo en países más subdesarrollados hasta 66% de los neonatos admitidos a UCIN presentan por lo menos un evento de IACS(23).

La mayoría de los neonatos con sepsis presentan una progresión rápida de la enfermedad por la falta de mecanismos compensadores dada la inmadurez de sus órganos y sistemas especialmente el inmunológico, lo que puede desencadenar fácilmente el estado de choque séptico en donde se reporta una mortalidad de hasta el 71%(24). Por lo anterior diferentes autores han evaluado múltiples intervenciones buscando impactar de manera significativa en la prevención de las IACS sin obtener los resultados esperados dejando en evidencia que aún es una complicación de alta frecuencia en las unidades de cuidado intensivo neonatal(25)(26)(27).

La búsqueda de nuevas estrategias para reducir las IACS más que un gran desafío para la medicina de cuidado crítico es una prioridad de la investigación clínica, por lo tanto es necesario realizar estudios que evalúen sistemáticamente la eficacia de nuevas medidas de

prevención en las UCIN de alta complejidad donde se encuentran las mayores tasas de IACS.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epidemiología de la Las IACS en UCIN es variable y multifactorial dependiendo de la población en general, las características clínicas específicas de los pacientes hospitalizados y la complejidad de la UCIN. (1)

La mayoría de los recién nacidos hospitalizados tienen factores de riesgo identificados para sepsis tardía. En un estudio realizado en la Unidad de cuidados intensivos de la Fundación Cardioinfantil, utilizando una estrategia de vigilancia de la colonización en piel para evaluar el efecto en las IACS de la optimización de medidas de aislamiento se encontró que la intervención fue efectiva. Los pacientes en el grupo sin optimización, presentaron un riesgo mayor de infección (OR 2.99, IC 95%: 1,38-6.46). Además se identificaron los pacientes con mayor riesgo de infección intrahospitalaria, encontrando dentro de las variables independientes asociadas al desarrollo de IACS con significancia estadística el uso de nutrición parenteral (OR 4.12, IC 95%: 1.38-12,3), la presencia de cardiopatía congénita (OR 3.07, IC 95%: 1.41-6.64), la permanencia en la UCIN con un OR 1.09 (IC95%:1,06-1,13) por cada día adicional de estancia. Se reportó en este estudio que el menor porcentaje de IACS (0.9%) lo presentaron los pacientes con estancias cortas. Los pacientes con estancias en sitios de remisión >48 horas y en UCIN FCI > 7 días tuvieron una tasa de IACS estadísticamente más alta (37%). Se documentó que el porcentaje de colonización por bacilos Gram negativos en los pacientes ingresados a UCIN FCI fue del 36.2%. En este grupo se evidenció la tasa de IACS más alta (66%), comparada con los pacientes no colonizados que tuvieron tasa de IACS mucho menor (34%)(6). Por tanto, la tasa de colonización y de IACS en los pacientes de larga estancia (mayor a 2 días en el sitio de remisión o mayor a 7 días en la FCI) es muy elevada. Se requieren intervenciones que disminuyan el riesgo de infección en esta población.

El gluconato de clorhexidina es considerado el antiséptico de elección para la desinfección de la piel del neonato con una reducción significativa de los microorganismos patógenos en la piel y con mínimos efectos secundarios(20)(28)(29)(30). Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo, no se consideraba un producto seguro para su utilización en

neonatos, por la concentración utilizada. Reportes recientes en la literatura han descrito que la exposición corporal total a clorhexidina en concentraciones bajas es un procedimiento seguro y bien tolerado en los recién nacidos; a futuro podría ser implementado de forma práctica y con adecuada costo efectividad en los niños hospitalizados con alto riesgo de adquirir IACS por microorganismos de origen intrahospitalario; en el momento no existe un abordaje sistemático sobre la eficacia de dichos procedimientos en neonatos(5)(21)(30).

A través de esta revisión sistemática se buscó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de la limpieza corporal total con clorhexidina en la disminución de la incidencia de IACS y mortalidad en neonatos hospitalizados en UCIN comparado con cualquier otro agente de limpieza o cuidados estándar?

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación de acuerdo a la estrategia PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Neonatos hospitalizados en UCIN (cuidado Intensivo Neonatal).	Limpieza corporal total con clorhexidina.	Cualquier otro agente para limpieza total o local o cuidados estándar sin limpieza.	Incidencia de IACS (Infecciones asociadas al cuidado de la salud) y Mortalidad.

4. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

4.1. Sepsis neonatal conceptos generales epidemiológicos y clasificación:

La sepsis neonatal se define como un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección generalizada (SIRS) en el primer mes de edad postnatal. Puede ser sospechada o probada cuando se logra aislamiento microbiológico o existe evidencia conclusiva de infección que incluye hallazgos positivos en el examen clínico, imágenes o test de laboratorio (PCR, Cultivos) (22),(24).

Se considera infección asociada al cuidado de la salud toda aquella infección localizada o sistémica que se desencadene por un agente infeccioso que no se encuentre presente o incubándose en el momento de ingreso al hospital y no se haga evidente hasta las 72 horas o más de la admisión y/o los primeros 7 días después de su egreso. La colonización es la presencia de microorganismos que no genera síntomas o signos(31).

La mortalidad global por sepsis neonatal es de 1.6 millones de recién nacidos a nivel mundial cada año. La incidencia es muy variable en las diferentes publicaciones con un rango de 1 hasta 40 por 1000 nacidos vivos. La verdadera incidencia de choque séptico en neonatos es desconocida pero existen reportes del 0.2 a 5 % de todos los eventos de sepsis neonatal, si este no puede ser modulado el daño orgánico múltiple y la muerte son mucho más probables. La mortalidad asociada a choque séptico neonatal es de hasta el 71 %(4)(24)(32)(33)(34).

En función del tiempo de comienzo de los síntomas se clasifica en temprana:<72 horas después del nacimiento o tardía >72 horas después del nacimiento. La sepsis tardía más frecuente es la que se presenta en el contexto hospitalario, la vía de transmisión es horizontal. Es un problema de mayor prevalencia que la de inicio temprano y afecta en promedio el 40% de los recién nacidos ingresados a UCIN, tiene una variabilidad muy amplia en las diferentes publicaciones por los múltiples factores que influyen en su presentación; en general la incidencia mundial oscila entre 5-30% de los pacientes hospitalizados, pero en países subdesarrollados hasta el 66% de los neonatos admitidos a

UCIN son diagnosticados con algún tipo de infección durante su estancia en UCIN.^(5,19, 22). En Colombia la incidencia de IACS en UCIN es de 7-24,5%(31).

El cambio dramático de las últimas décadas en el tipo de población hospitalizada en las UCIN producido por el aumento en la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 gr) es el factor de riesgo más significativo en la adquisición de IACS no solo relacionado con factores intrínsecos que los hacen más vulnerables como las deficiencias inmunológicas tanto en el sistema inmune innato como también en el sistema inmune adaptativo, la fragilidad de la piel como órgano de barrera y los procedimientos que la vulneran especialmente en los neonatos que presentan condiciones agregadas médicas o quirúrgicas que conllevan adicionalmente a estancias hospitalarias prolongadas. Otros factores que aumentan el riesgo de IACS en las UCIN es el uso de catéteres venosos centrales, medicamentos que alteran la flora intestinal, soporte con nutrición parenteral, requerimiento de ventilación mecánica prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro y las malformaciones congénitas entre otros(24)(22)(31).

El 55% de las IACS en UCIN están asociadas a catéteres vasculares, el 30% se relaciona con el uso de ventilación mecánica con foco pulmonar, la infección del tracto urinario se presenta hasta en un 18% de los casos (6). La incidencia de candidemia en menores de 1500 grs oscila entre el 4,8% a 7% (14, 19). Las IACS son más frecuentes en unidades de cuidado intensivo neonatal que en unidades pediátricas y de adultos. En países desarrollados la tasa de infección hematógena asociada a catéter central en UCIN es de 8,4 por cada 1.000 días catéter, diferente a la tasa reportada para Bogotá que es de 9,6 x 1000 días catéter, más alta que la de los países desarrollados. La infección hematógena asociada a catéter central en unidades de cuidado intensivo pediátrico y de adultos en Bogotá reporta de 4,5 a 8 /1000 días catéter. En UCIN de la FCI el promedio de los últimos cuatro años es de 9,2 /1.000 días catéter(31), (35).

La sepsis confirmada por hemocultivo ocurre en más del 20% de los ingresos a las UCIN. El ámbito intrahospitalario ofrece condiciones favorables para que los pacientes sean colonizados con gérmenes multirresistentes favoreciendo las infecciones cruzadas, para esto se requiere un reservorio, un huésped susceptible y una vía de transmisión que

usualmente es por contacto de paciente a paciente a través del personal a cargo de su cuidado y vehículos de transmisión como superficies y equipos contaminados. Los microorganismos más frecuentemente implicados en la etiología de la sepsis de origen intrahospitalario son los que colonizan la piel y los diferentes sistemas de monitorización y soporte; esta flora varía en los diferentes centros hospitalarios; los Gram positivos originan el 83% de las IACS, de estos el más frecuente es el *Staphylococcus epidermidis*, seguido por *S. aureus*, algunos gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp* entre otros; sin olvidar los hongos dentro de los que se destacan las diferentes especies de *Candida*(33). En Bogotá según el sistema de vigilancia de la resistencia bacteriana (SIVIBAC) en UCIN los gérmenes más frecuentemente aislados con el *S. epidermidis* (30%), *E. coli*, (11%), *S. aureus* (9%), *K. pneumoniae* (9%), *E. cloacae* (6%) *E. faecalis* (5%) *K. oxytoca* (4%), *C. albicans* (3%) y otros estafilococos coagulasa negativos como *Staphylococcus hominis* (6%)(31).

El diagnóstico de sepsis neonatal es una tarea difícil porque las manifestaciones clínicas son vagas e inespecíficas y pueden confundirse fácilmente con muchas otras patologías del periodo neonatal, además los estudios pueden ser inconsistentes y no se cuenta con una prueba de laboratorio que por sí sola tenga la capacidad de predecir sepsis neonatal; el hemocultivo considerado estándar de oro para su diagnóstico tiene un rango muy variable de positividad del 8% - 73% y aunque los sistemas de hemocultivo han mejorado en los últimos años, su sensibilidad para el diagnóstico no es óptima y depende principalmente del volumen de sangre utilizado para inocular el medio de cultivo que en este grupo de edad es limitado por su escasa volemia, solo uno de cada 5 hemocultivos tomados en el contexto clínico de sepsis neonatal resulta positivo por lo que la mayoría de sepsis neonatales tardías recibe antibióticos empíricamente cuya escogencia depende de la flora predominante en cada UCIN(33)(36)(31).

4.2. Estrategias en la prevención IACS en UCIN y aspectos generales de tratamiento:

Varias prácticas han demostrado ser eficaces en la reducción de IACS en las UCIN; el lavado de manos, perfeccionamiento de los protocolos de inserción y cuidado de los

catéteres venosos centrales, estrategias de protocolo diagnóstico y uso racional de antimicrobianos entre otros. Aún así, las infecciones asociadas al cuidado de la salud siguen siendo un problema importante con un alta morbimortalidad en los recién nacidos hospitalizados, especialmente en los prematuros. La búsqueda de nuevas estrategias para reducir aún más la incidencia de sepsis de origen intrahospitalario en las UCIN es una prioridad de la investigación clínica y un gran desafío para el personal que labora en las UCIN. Pero una de las grandes limitaciones para la investigación en sepsis neonatal es la disparidad en los criterios utilizados para definir operativamente sepsis neonatal en los estudios clínicos realizados a nivel mundial ya que solo el 26,6 % de los trabajos de investigación especifican los criterios y valores del consenso 2005(37).

Estrategias nuevas para la prevención de la infección intrahospitalaria en la UCIN tratan de incidir en la deficiente inmunomodulación de los neonatos con terapias como la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la administración de inmunoglobulina policlonal endovenosa, anticuerpos monoclonales antiestafilococo y lactoferrina entre otros agentes inmunológicos; pero la evidencia disponible no ha encontrado un impacto significativo que soporte el uso rutinario de estas intervenciones. También se han usado aminoácidos como la glutamina sin encontrar utilidad en la reducción del riesgo de sepsis neonatal intrahospitalaria(23)(25)(26)(27).

El uso de antibioticoterapia profiláctica no ha tenido resultados favorables en reducción de sepsis neonatal. Los probióticos con o sin prebióticos en algunos grupos de riesgo son otra estrategia en difusión que ha mostrado beneficios en la disminución de enterocolitis necrosante, los datos en prevención de sepsis neonatal y reducción de mortalidad son alentadores, pero su dosificación y regulación son aun limitados; el uso de fluconazol para la sepsis fúngica en pacientes de alto riesgo con criterios específicos en UCIN con alta prevalencia de esta entidad ha demostrado ser de utilidad y actualmente se encuentran en curso estudios que evalúan su seguridad a largo plazo. El uso de heparina para la prevención de las infecciones asociadas a dispositivos ha sido exitoso en algunos centros hospitalarios, pero no se ha confirmado a nivel multicentrico por lo que su uso rutinario no es recomendado(7)(8)(38)(39)(40)(26)(41)(42).

4.3 Papel de los antisépticos en las UCIN:

Dentro de las estrategias que han demostrado ser efectivas en la reducción de IACS se describieron la protocolización de inserción y cuidado de los catéteres centrales y el lavado de manos; estas medidas requieren el uso de antisépticos (producto químico que se aplica sobre los tejidos vivos con la finalidad de eliminar los microorganismos sin actividad selectiva). Los antisépticos más comúnmente utilizados a nivel mundial son el alcohol, las soluciones yodadas y el gluconato de clorhexidina.

El alcohol es bactericida de potencia intermedia actúa por desnaturalización de proteínas, tiene acción casi nula con virus hongos y esporas, no tiene acción residual y produce frecuentemente irritación en la piel. Los antisépticos yodados como la yodopovidona son bactericidas a la mayoría de bacterias hongos y virus, requiere tiempo de secado al menos 2 minutos para permitir oxidación/sustitución como su mecanismo de acción y se inactiva con sustancias orgánicas como sangre, pero el principal problema es que puede producir quemaduras y alteraciones en el funcionamiento de la glándula tiroidea de los recién nacidos pues con la aplicación tópica se produce absorción de cantidades variables de yodo y esto puede ocasionar elevaciones bruscas de la yodemia con el bloqueo de la función tiroidea (fenómeno wolf Chaikoff)(28).

La clorhexidina es un potente antiséptico aun en bajas concentraciones y tiene un amplio espectro antimicrobiano. Pertenece al grupo químico de las biguanidas (*Clorofenilbiguanidas*), poco soluble en el agua por lo que se utiliza en forma de sales (diacetato, diclorhidrato, digluconato). Tiene buena estabilidad a temperatura ambiente y un pH comprendido entre 5 y 8, es fotosensible. Es compatible con derivados catiónicos como los amonios cuaternarios, pero presenta incompatibilidad con tensoactivos aniónicos, algunos compuestos no iónicos y numerosos colorantes. Forma sales solubles con los nitratos, sulfatos, carbonatos y fosfatos. Su incompatibilidad con los colorantes hace que sea difícil teñirla, originalmente es incolora. Las soluciones diluidas pueden contaminarse.

Su actividad bactericida es mayor contra Gram positivos que contra Gram negativos; no es esporicida, aunque inhibe el crecimiento de las esporas y su acción sobre *Micobacterias* es bacteriostática siendo estos generalmente resistentes. No actúa sobre los virus sin cubierta,

como *Rotavirus* y *Poliovirus*, aunque sí inactiva los virus con cubiertas lipídicas como *VIH* y *Herpes virus*. Su espectro de actividad abarca los principales agentes involucrados en la sepsis neonatal. Se absorbe por difusión pasiva a través de las membranas, a bajas concentraciones produce una alteración de la permeabilidad osmótica de la membrana y una inhibición de enzimas del espacio periplásmico a concentraciones altas origina la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos. Su mecanismo de acción es principalmente por disrupción de la membrana celular, el efecto máximo se presenta a los 15-20 segundos con actividad residual de 6 horas. Su actividad es poco afectada por la presencia de sangre o material orgánico, Aunque existe una mínima absorción la evidencia existente no demuestra toxicidad sistémica. Se puede utilizar sobre piel con pérdida de integridad. No se producen efectos perjudiciales en la cicatrización de las heridas. Al ser transparente no enmascara el aspecto de las heridas ni de la piel(43)(28).

El Gluconato de Clorhexidina al 0,5%-1% es considerado el antiséptico de elección para la desinfección de la piel del neonato tanto para la colocación catéter percutáneo como para la realización de una intervención y la limpieza del cordón umbilical (34) El uso de clorhexidina disminuye el riesgo de bacteriemia asociada a catéter en un 49% comparado con la povidona yodada(44). Es efectiva en la prevención de bacteriemia causada por gérmenes que colonizan la piel encontrándose hasta un 40% en reducción de bacteriemia en adultos. (11) Existen estudios que evalúan el efecto de la limpieza del canal del parto asociada a la limpieza corporal total de los recién nacidos en las primeras horas post parto y muestran un efecto significativo en la reducción de la mortalidad (RR 0.75, IC 95%: 0.6-0.93) (19).

La limpieza corporal total con clorhexidina en neonatos hospitalizados en UCIN podría reducir la incidencia de infecciones neonatales asociadas al cuidado de la salud por prevención de la colonización en la piel; es una estrategia de fácil implementación y económica; pero la evidencia actual no es conclusiva para soportar esta intervención en unidades de cuidado intensivo neonatal pues los estudios disponibles se han realizado principalmente en el ámbito extrahospitalario e inmediatamente después del nacimiento donde se ha encontrado en poblaciones con alta mortalidad (40 / 1000 nacidos vivos) una reducción de la misma hasta de un 32%. En poblaciones con tasa de mortalidad más baja

no se ha logrado demostrar beneficios. Si extrapolamos esta información a la población neonatal hospitalizada podríamos inferir que en teoría los neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal de alta complejidad con comorbilidades múltiples y por tanto mayor riesgo de presentar sepsis severa y fallecer por esta podrían beneficiarse de esta intervención. En dos estudios cuasi experimentales se muestra una reducción significativa en la muerte relacionada con sepsis en los neonatos expuestos a limpieza corporal total con clorhexidina inmediatamente después del parto (RR 0.3, IC 95%: 0.15-0.7), (RR 0.26, IC95%: 0.1-0.7) (45)(46). Pero existen otros estudios en los que el resultado con esta intervención no es favorable en disminuir la muerte relacionada con sepsis (RR 0.83, IC 95%: 0.53-1.29 (49). La evidencia al respecto no es contundente. La información disponible sobre esta intervención en población hospitalizada en UCIN es muy poca, dispersa y contradictoria.

A pesar del amplio uso los últimos 30 años del gluconato de clorhexidina en recién nacidos, las directrices de la FDA no tienen una recomendación con respecto a su aplicación en pacientes menores de 2 meses de edad debido a los datos incompletos de seguridad en esta población. En julio de 2009, se realizó en Estados Unidos un estudio avalado por el centro de investigaciones del Johns Hopkins que se basó en una encuesta a todos directores de los 100 programas de formación en neonatología (UCIN de tercer nivel) en ese país con el objetivo de evaluar la práctica actual del uso de clorhexidina y entender las preocupaciones reales en términos de seguridad de la clorhexidina en los recién nacidos. Este estudio reveló que aunque su uso no está respaldado por la FDA, la mayoría de las UCIN en EE UU la utilizan (61%), pero las prácticas actuales de su uso son muy heterogéneas, el uso más frecuente fue en la inserción y curación de accesos venosos centrales (78%), solo una institución informó baño rutinario con productos a base de clorhexidina. La mitad de las UCIN usaban clorhexidina sin limitaciones mientras que las demás limitaban su uso de forma variable dependiendo del peso al nacer (media de 1000gramos), edad gestacional (media de 28semanas) edad cronológica (media de 2 semanas). En esta encuesta los directores de las UCIN reportaron reacciones adversas solo en piel con la presencia de eritema (32 %) y erosiones (7 %). Las quemaduras se reportaron en 30% de las UCIN la mayoría en recién nacidos con un peso al nacer menor de 1500 gramos y con mayor frecuencia en las unidades que usaban productos de

clorhexidina a base de alcohol (los productos a base de alcohol tienen un mayor riesgo de producir quemaduras en la piel de los pacientes prematuros). No reportaron toxicidad neurológica(47).

Miles de recién nacidos han sido expuestos a clorhexidina para limpieza corporal y/o umbilical. La clorhexidina ha sido usada en múltiples estudios clínicos sin graves eventos adversos. (9) (19) Dentro de los efectos secundarios descritos en neonatos se encuentra la dermatitis de contacto que puede existir en 5% de todos los recién nacidos y en 15% de los prematuros de <1.000 grs y <28 semanas. Con la limpieza corporal total se han descrito casos de hipotermia leve 36-35.4 grados centígrados (RR 1.33, IC95%: 1.19 - 1.49) en los primeros treinta minutos después de la intervención sin efectos secundarios graves y de fácil resolución(19)(20). La disminución de la temperatura al terminar la limpieza corporal total con clorhexidina en el contexto hospitalario se ha registrado de máximo 0.46 grados centígrados; aproximadamente la mitad a la registrada en estudios en la comunidad. (50) Los ensayos clínicos que se han realizado en los últimos años no evidencian aumento significativo en el riesgo de presentar rash cutáneo en recién nacidos con el uso de clorhexidina (RR 0.48, IC 95%: 0.11-2.09)(20)(29). Sin embargo persiste la preocupación sobre todo en cuanto a su uso en prematuros extremos por lo que se necesitan estudios prospectivos que aborden las inquietudes sobre la seguridad de la clorhexidina en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

5. OBJETIVOS

5.1 . OBJETIVO GENERAL

A través de una revisión sistemática evaluar la eficacia de la limpieza corporal total con clorhexidina en la prevención de sepsis neonatal en pacientes hospitalizados en UCIN.

5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer si la limpieza corporal total con clorhexidina en el contexto intrahospitalario reduce la colonización de la piel.
- Evaluar el impacto de la limpieza corporal total con clorhexidina en la mortalidad de neonatos hospitalizados en UCIN.
- Describir si las diferentes concentraciones de clorhexidina en la piel de los neonatos tienen impacto en la eficacia de este antiséptico para prevenir sepsis neonatal y/o mortalidad en pacientes hospitalizados en UCIN.
- Analizar si la frecuencia de aplicación de la clorhexidina para limpieza corporal total en pacientes hospitalizados en UCIN tiene implicaciones en la eficacia de este antiséptico para prevenir IACS y/o mortalidad.
- Describir las reacciones adversas reportadas en los estudios.

6. METODOLOGÍA

Se presentan los aspectos metodológicos utilizados en la realización de esta revisión sistemática.

6.1 CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

En esta sección se presentan los criterios de inclusión de los estudios.

6.1.1 Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos publicados desde el primero de enero del 2000 hasta el 31 de enero del 2015. Estudios publicados en los idiomas inglés y español.

6.1.2 Tipos de participantes

Neonatos (hasta 28 días de vida) hospitalizados en UCIN.

6.1.3 Tipos de comparaciones buscadas

Se incluyeron estudios cuya intervención fuera la limpieza corporal total con clorhexidina y que exploraran cualquiera de las siguientes comparaciones:

- Clorhexidina versus cualquier otro antiséptico para limpieza corporal total.
- Clorhexidina versus otros agentes para limpieza corporal total.
- Clorhexidina versus cuidados estándar (sin limpieza).
- Clorhexidina versus clorhexidina (diferentes concentraciones)

6.1.4 Desenlaces

Desenlace primario

Incidencia de IACS.

Desenlaces secundarios

Proporción de cultivos positivos.

Mortalidad.

Reacciones adversas.

6.2 CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

En esta sección se presentan los criterios utilizados para la búsqueda de los estudios.

6.2.1 Bases de datos

La búsqueda se realizó a través de las siguientes bases de datos:

- Medline plataforma Pubmed
- Embase
- LilaCS
- Cochrane library

6.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda

Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave:

Tabla 2. Palabras clave

Población	Newborn (MeSH, Emtree), recién nacido (DeCS), Newborn ICUs (MeSH), high risk newborn (Libre),
Intervención	Chlorhexidine (MeSH, Emtree), Chlorhexidine Acetate(Libre), clorhexidina (DeCs),

Comparador	Disinfectants (MeSH), local anti-infective agents (Libre), desinfectantes (DeCS), Soap (MeSH, Emtree), detergent (MeSH, Emtree), Cleaning agent (Libre), jabón (DeCS)
Desenlace	Mortality (Emtree, MeSH), Infection (MeSH, Emtree), Infection Control (MeSH, Emtree), mortalidad (DeCS), infección (DeCS), adverse reaction (MeSH, Emtree)

Se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda:

Medline plataforma Pubmed. 1. (Newborn OR newborn ICUs OR high risk newborn) AND (chlorhexidine AND chlorhexidine acetate) AND (disinfectants OR local anti-infective agents OR soap OR Detergent OR cleaning agent) AND (Mortality OR infection OR infection control); 2. Newborn AND chlorhexidine; 3. newborn AND disinfectants; 4. newborn AND local anti-infective agents

Embase. 1. newborn AND chlorhexidine, 2. newborn AND disinfectants; 3. newborn AND local anti-infective agents 4. Newborn AND cleaning agent

LilaCS. 1. recién nacido AND clorhexidina, 2. recién nacido AND desinfectantes, 3. recién nacido AND clorhexidina AND infección 4. Recién nacido AND jabones

Cochrane library. 1. newborn AND chlorhexidine, 2. newborn AND disinfectants; 3. newborn AND local anti-infective agents

6.2.3 Otras fuentes de búsqueda

Adicionalmente se realizó la búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. También se realizó la búsqueda sobre las referencias de los estudios incluidos siguiendo la estrategia en “bola de nieve”.

6.3 PLAN PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

En esta sección presentamos los criterios para el análisis de la información.

6.3.1 Identificación de los estudios

Se revisaron títulos y resúmenes de los resultados encontrados a través de la búsqueda sistemática para identificar en ellos los criterios de inclusión. En caso de no ser posible determinar su inclusión se procedió a obtener los documentos completos para determinar si debían o no ser incluidos.

6.3.2 Extracción y manejo de la información

Se extrajo la información sobre autores, año de publicación, revista, tipo de estudio, tamaño muestral, calificación de riesgo de sesgo y calidad metodológica, resultados de desenlaces. La información fue procesada y tabulada utilizando el programa Revman versión 5.2 para Windows.

6.3.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgos

La evaluación de calidad y riesgo de sesgos se realizó utilizando la escala de Jadad para ensayos clínicos; Esta escala ha sido previamente validada para su uso en el idioma español (tabla 3). Para la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación se utilizó la escala del Center of Based Medicine (tabla 4).

Tabla 3. Escala de calidad metodológica de jadad.

J1 ¿El estudio es aleatorizado?	Si	No
J2 ¿Se describe el método para generar la aleatorización y este método es adecuado?	Si	No
J3 ¿El estudio es doble ciego?	Si	No
J4 ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?	Si	No

J5 ¿Existió una descripción de las pérdidas y retiros del estudio?	Si	No
---	----	----

Tabla 4.Escala del Center of Based Medicine.

Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 ^a
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 ^a
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 ^a
Estudio de casos y controles	3b
Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4
Opinión de expertos	5

6.3.4 Heterogeneidad

En primer lugar se exploraron las posibles fuentes de heterogeneidad clínica evidentes. Se estimó el estadístico I² y se aplicó la prueba chi cuadrado para la evaluación de la heterogeneidad. Cuando se presentó un resultado del I² mayor del 40% o una prueba chi cuadrado p<0.05 se aplicó el modelo de efectos aleatorios.

6.3.5 Medición del efecto de tratamiento

Las variables cualitativas fueron estimadas mediante OR o RR con sus intervalos de confianza al 95%. Para las variables cuantitativas se estimaron diferencias de promedios y cuando se utilizaron diferentes escalas para la medición del mismo desenlace diferencias estandarizadas de promedios con sus respectivos intervalos de confianza.

6.3.6 Unidad de análisis

Cada estudio en esta revisión constituyó una unidad de análisis.

6.3.7 Evaluación del sesgo de publicación

Se realizó la evaluación del sesgo de publicación mediante la construcción de una gráfica de embudo.

6.3.8 Análisis por subgrupos

Se realizó un análisis de acuerdo al tipo de comparador y severidad clínica de los pacientes incluidos en los estudios.

6.3.9 Análisis de sensibilidad

Se realizó una nueva estimación del efecto de tratamiento excluyendo del análisis los estudios de baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo.

6.3.10 Manejo de los datos perdidos

En caso de existir datos perdidos se procedió a contactar al autor principal del estudio para solicitar la información perdida. Se esperó la respuesta por un periodo de 15 días.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos estudios en los cuales no se presente el 50% o más de la información sobre los desenlaces. Los estudios con población mixta (uso de clorhexidina extra hospitalaria o en alojamiento conjunto con subgrupos que fueron hospitalizados) en los que no se presentaron datos diferenciales en los subgrupos fueron excluidos.

6.5 CONTROL DE SESGOS

Esta revisión incluye algunas estrategias para la disminución del riesgo de resultados sesgados.

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión claros para minimizar el riesgo de seleccionar inadecuadamente los estudios o perder información de ellos.

La evaluación del sesgo de publicación se realizó mediante la construcción de una gráfica de embudo.

Se realizó la evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios utilizando la escala de Jadad.

6.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la resolución N° 8430 de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos, Artículo 11, este estudio se clasifica como “investigación sin riesgo”: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

También se garantiza que los investigadores poseen la competencia técnica requerida para este estudio y que disponen las herramientas necesarias para el cuidado y utilización de los datos de investigación.

Este proyecto no tienen ningún impacto bioambiental ni afecta las condiciones de seguridad del paciente. Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

7. RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para determinar la eficacia del uso de la clorhexidina en la prevención de la sepsis neonatal en neonatos hospitalizados en UCIN.

A través de bases de datos se encontraron en total 6.263 resultados. Por otras fuentes de búsqueda se identificaron en total 24 resultados. En total fueron incluidos 3 estudios. La figura 1 presenta el diagrama de flujo de la revisión sistemática. La tabla 5 presenta los resultados de la búsqueda de acuerdo a la base de datos.

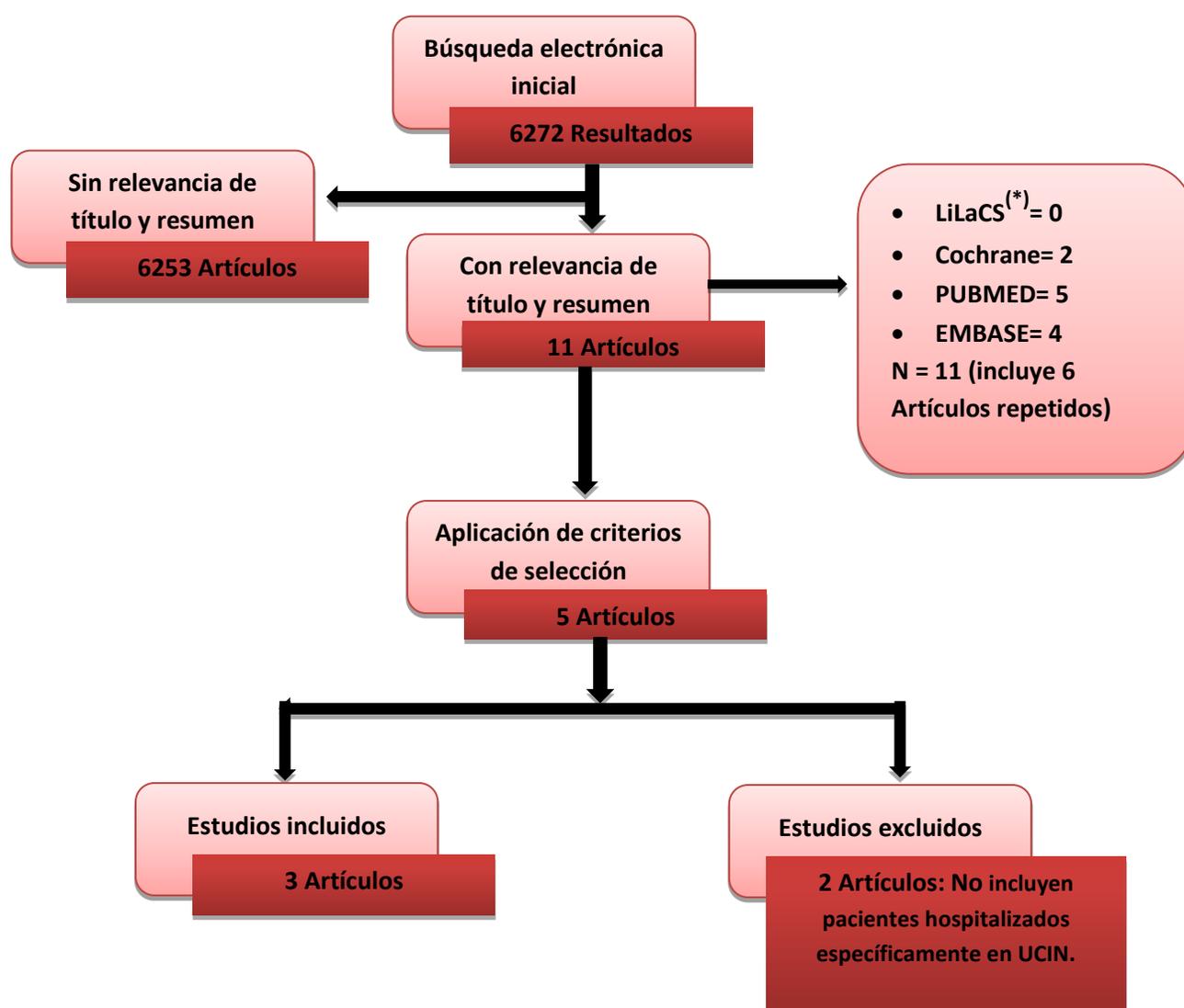


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Tabla 5. Resultados de la búsqueda sistemática.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	No. de resultados
Pubmed	(Newborn OR newborn ICUs OR high risk newborn) AND (chlorhexidine AND chlorhexidine acetate) AND (disinfectants OR local anti-infective agents OR soap OR Detergent OR cleaning agent) AND (Mortality OR infection OR infection control)	146
	Newborn AND chlorhexidine	251
	newborn AND disinfectants	688
	newborn AND local anti-infective agents	4382
Embase	newborn AND chlorhexidine	466
	newborn AND disinfectants	80
	newborn AND local anti-infective agents	4
	Newborn AND cleaning agent	49
LiLaCS	recién nacido AND clorhexidina	5
	recién nacido AND desinfectantes	4
	recién nacido AND clorhexidina AND infección	2
	Recién nacido AND jabones	4
Cochrane	newborn AND chlorhexidine	89
	newborn AND disinfectants	16
	newborn AND local anti-infective agents	77

7.1 CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En esta sección se presentan las características básicas de los estudios incluidos en esta revisión sistemática con el nivel de evidencia según la escala del Center of Based Medicine.

Los tres estudios incluidos son ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, posterior a la aplicación de los criterios de selección se excluyeron dos estudios, uno de los cuales se realizó en recién nacidos que se encontraban en el hospital pero en alojamiento con la madre y en otro aunque algunos casos fueron hospitalizados no se presentó el análisis de subgrupos.

La tabla 6 presenta las características de los estudios excluidos.

Tabla 6. Estudios excluidos

Autor	Referencia	Año	Motivo de exclusión
Mullany. LC	48	2008	La intervención se realizó en neonatos hospitalizados pero en alojamiento conjunto no en .
Tiensch. J	49	2007	No incluye subgrupos de pacientes hospitalizados en UCIN

La tabla 7 presenta las características de los estudios incluidos.

Tabla 7. Características de los estudios evaluados

Autor	Referencia	Año	Tipo de estudio	Intervenciones y número de pacientes	Nivel de evidencia/Grado de recomendación
Darmstadt GL	50	2007	Ensayo clínico controlado	Clorhexidina 0.25% n=67 Placebo n=66	1b
Sankar. MJ	51	2009	Ensayo clínico controlado	Clorhexidina 0.25% n=20 Solución salina n=20 Sin lavado n=20	1b
Gupta. B	52	2014	Ensayo clínico controlado	Clorhexidina 0.25% n=70 Placebo n=70	1b

7.2 EVALUACIÓN DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO

Se realizó la evaluación de calidad utilizando un instrumento previamente validado: La escala de Jadad.

En la tabla 8 se presentan los resultados de la evaluación de calidad.

Tabla 8. Evaluación de calidad

Autor	Referencia	Año	J1	J2	J3	J4	J5	Total
Darmstadt. GL	50	2007	1	1	0	0	1	3
Sankar. MJ	51	2009	1	1	0	0	1	3
Gupta. B	52	2014	1	1	1	0	1	4

Notas. La sigla J representa el número de la pregunta de la escala. Los estudios no incluyeron metodologías para la estimación del tamaño del efecto.

Se construyó una gráfica de embudo para la evaluación del sesgo de publicación. La morfología de la gráfica de embudo no mostró evidencia de sesgo de publicación. La figura 2 muestra esta información.

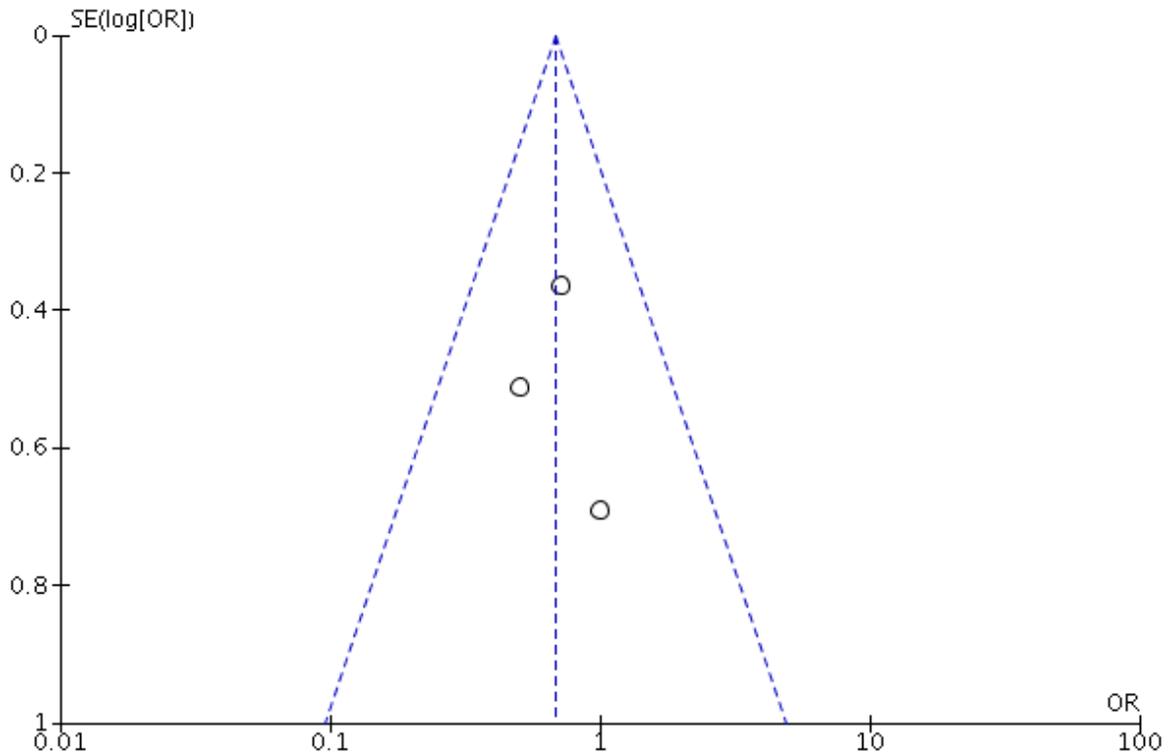


Figura 2. Gráfica de embudo con el sesgo de publicación para los estudios evaluados..

7.3 EFECTO DEL TRATAMIENTO

7.3.1 Clorhexidina al 0.25% versus placebo

En un estudio (50) se exploró esta comparación (clorhexidina vs SSN) y su efecto sobre la positividad en los cultivos de piel. En este estudio se encontró que los cultivos tomados a las dos horas de las intervenciones comparados con los cultivos de base presentaron reducciones significativas de la colonización tanto en los pacientes tratados con clorhexidina al 0.25% como en los pacientes tratados con placebo (SSN) con una reducción del 33% en el caso de la clorhexidina y de 22% en el caso de la SSN ambas con significancia estadística ($p < 0.01$); pero cuando se evalúa la reducción de los cultivos positivos en piel a las 24 horas de la intervención clorhexidina vs placebo se encuentra que para la SSN no se prolongó el efecto de negativización con 12% de reducción ($p = 0.28$) vs clorhexidina 42% de reducción ($p = 0.03$) Por lo tanto la reducción de cultivos positivos en piel a las 24 horas de clorhexidina vs placebo es significativa (RR 0.65, IC95%:0.48-0.99)

. Sin embargo no se exploró el efecto de este resultado sobre desenlaces clínicos como sepsis o la mortalidad.

En otro estudio (51) se evaluó esta comparación (clorhexidina vs SSN) sin encontrar diferencias significativas en las tasas globales de colonización en piel (Cultivos axilares e inguinales a las 24 y 72 horas de las intervenciones) (RR 0.42, IC95%: 0.16- 1.1). Al realizar el análisis independiente de los cultivos en piel (axilar e inguinal) tomados 24 horas después de las intervenciones (clorhexidina vs SSN) tampoco se encontró una diferencia en colonización de piel (RR 0.73, IC95%: 0.39- 1.35). En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con cultivos de piel positivos y su efecto en el desenlace mortalidad (RR 0.50, IC95%: 0.13, 1.93). Tampoco se documentaron diferencias significativas en cuanto a la proporción de presentación de casos de sepsis (RR 0.60, IC95%: 0.17- 2.18).

En el tercer estudio incluido (52) se encontró que la intervención con clorhexidina vs placebo (agua tibia) reduce la colonización de la piel a las 24 horas de la intervención tanto a nivel axilar 31.4%(clorhexidina) vs 52.9%(placebo) (p0.01) como a nivel inguinal 18.6%(clorhexidina) vs 40%(placebo) (p0.05) pero no se encontraron diferencias en la colonización de la piel a los 3 y 7 días posteriores al inicio de la intervención. Se documentó una tendencia a la reducción en el número de pacientes con hemocultivos positivos en los que se realizó limpieza periódica con clorhexidina 3.5% comparado con 6.8% en los que se realizó limpieza periódica con placebo (SSN) pero no fue significativa (p0.195). Este estudio también evaluó para esta comparación (clorhexidina vs Agua tibia) el efecto en la reducción de casos de presentación de sepsis neonatal sin encontrar diferencias significativas en la proporción de pacientes que requieren uso de antibióticos en el contexto clínico de sepsis neonatal (RR 0.98, IC95%: 0.76-1.26).

El tercer estudio (52) reportó los pacientes que recibieron antibiótico durante su estancia hospitalaria como tratamiento de sepsis (sospechada o confirmada) y los hemocultivos positivos obtenidos de los pacientes intervenidos con clorhexidina al 0.25% vs limpieza

corporal total con SSN; pero en ninguna de las dos comparaciones fue significativa la reducción de casos de sepsis (RR 0.98, IC95%: 0.76-1.26) y (RR 0.52, IC95%: 0.20-1.36) respectivamente.

Al realizar el análisis combinado de la incidencia de la sepsis neonatal se encontró que no existe evidencia de beneficio para la limpieza corporal total con clorhexidina al 0.25% comparada con el placebo (SSN o Agua tibia). El RR fue de 0.94, IC95%: 0.73- 1.21. Dado que la heterogeneidad fue de 0% se utilizó un modelo de efectos fijos para la estimación de este efecto.

La figura 3 presenta esta información.

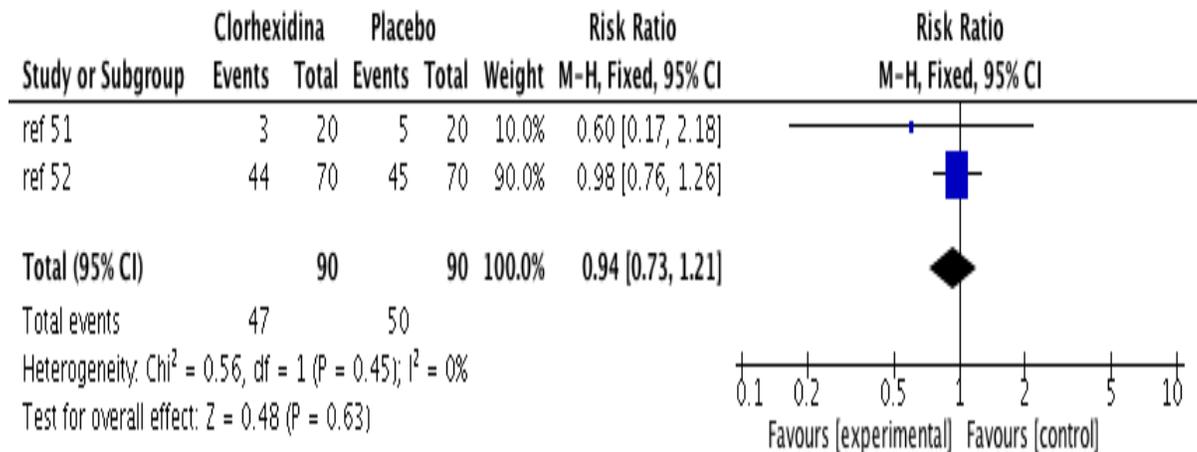


Figura 3. Sepsis neonatal (Clorhexidina vs Placebo).

7.3.2 Clorhexidina al 0.25% versus no limpieza

Un estudio evaluó esta comparación (51). Encontrando disminución de la colonización de la piel (respecto al cultivo basal tomado previo a la intervención) del 62% en los pacientes

intervenidos (RR 0.38, IC95%: 0.15-0.98). También se reportaron diferencias significativas en la proporción de la colonización de piel dada por cultivos positivos (axilar más inguinal) a las 24 y 72 horas (totalizados) con un porcentaje menor de positividad en los pacientes que recibieron limpieza con clorhexidina 33.3% comparado con no limpieza 50% (RR 0.67, IC95%: 0.45-0.99). Cuando se evaluó la intervención clorhexidina vs no limpieza en la colonización de la piel a las 24 horas también se encontró reducción significativa (RR 0.55, IC95%: 0.31-0.98). No se reportaron diferencias en la proporción de casos de sepsis (RR 1.00, IC95%: 0.18-5.67).

7.3.3. Clorhexidina al 0.25% una aplicación vs varias aplicaciones

Solo un estudio (52) evaluó el efecto de las aplicaciones múltiples de clorhexidina en este caso cada 24 horas por los primeros 7 días de hospitalización con colonización menor en los pacientes expuestos a clorhexidina vs placebo (RR0.7, IC95%:0.58-0.88). Sin encontrar reducción de los casos de hemocultivos positivos ni de uso de antibioticoterapia durante la estancia hospitalaria comparando clorhexidina vs placebo(RR 0.52, IC95%: 0.20-1.36) y (RR 0.98, IC95%: 0.76-1.26)respectivamente.

7.3.4. Mortalidad.

Con los datos suministrados en los estudios no es posible evaluar el impacto de la limpieza corporal total con clorhexidina en la mortalidad de neonatos hospitalizados en UCIN.

7.3.5. Diferentes concentraciones de clorhexidina

Los estudios encontrados no evalúan diferentes concentraciones de clorhexidina en la piel de los neonatos todos se realizaron con clorhexidina al 0.25%.

7.3.6. Reacciones adversas

Un estudio (50) reportó disminución en la temperatura basal promedio de 0.46% posterior a la limpieza sin diferencias estadísticas por grupos de tratamiento, edad gestacional ni peso. Refieren que no se presentaron cambios en el estado de la piel. (Datos en tabla no disponible en documento PDF).

El segundo estudio (51) donde se evaluaron solo pacientes prematuros de 28 a 36 semanas con muy bajo peso al nacer (1000-2000 grs) no se encontraron diferencias en la temperatura media de la piel (36.6 grados centígrados) entre los diferentes grupos de tratamiento ni en relación a la temperatura basal a los 30 minutos, 1 hora y 6 horas. La condición de la piel se evaluó mediante observación durante el secado (abdomen, dorso de pies y manos) utilizando una escala de calificación adaptada por *Darmstadt et al* de *Lane et al* que evalúa eritema, fisuras y descamación tiene máximo 9 puntos y cuando se presentaron diferentes puntuaciones en los tres sitios, sólo la peor puntuación se registró. La puntuación de la escala para las intervenciones (clorhexidina y SSN) a las 24 horas, 72 horas y 7 días fue idéntica (1,6/9).

El tercer estudio incluido (52) documentó una reducción de 0.34 C en la temperatura corporal después del uso de la clorhexidina, sin embargo esta se normalizó en promedio a los 10- 20 minutos.

En la tabla 9 se presenta el resumen de la evidencia documentada en esta revisión sistemática.

Tabla 9. Características de los estudios. Resumen de la evidencia

Referencia Autor Año.	Tamaño De Muestra	Población a estudio.	Intervención	Desenlace según intervención	Indicador	Resultado (IC 95%)
Ref. 50 Darmstadt GL 2007	N=133	RNPT* y RNAT** Mayores de 1000 grs.	Limpieza Corporal total única con clorhexidina al 0.25%. En primeras 72 horas de vida.	Reducción de cultivos positivos de piel a 24 horas (antes vs después) grupo clorhexidina.	Proporción. Riesgo relativo	42%. (RR 0.55, IC95%: 0.40-0.74)
				Reducción de cultivos positivos de piel a 24 horas (antes vs después) Grupo placebo SSN.	Proporción. Riesgo relativo	27%. (RR 0.89, IC95%: 0.74-1.08)
				Reducción de cultivos positivos en piel a las 24 horas (clorhexidina vs placebo SSN).	Riesgo relativo	(RR 0.65, IC95%: 0.48-0.99)
Ref. 51 Sankar MJ 2009		RNPT* 28-36 semanas	Limpieza corporal total única con clorhexidina al 0.25%.	Reducción de cultivos de piel positivos las 24 horas (Clorhexidina vs placebo SSN)	Riesgo relativo	(RR 0.73, IC95%: 0.39-1.35)
				Reducción de cultivos de piel positivos a las 24 horas (Clorhexidina vs no limpieza)	Riesgo relativo	(RR 0.55, IC95%: 0.31-0.98)

	N=60	Con muy bajo peso al nacer (1000-2000 grs)	Inmediatamente después del nacimiento.			
				Reducción de casos de sepsis (Clorhexidina vs placebo SSN)	Riesgo relativo	(RR 0.60, IC95%: 0.17-2.18)
				Reducción de casos de sepsis (Clorhexidina vs no limpieza)	Riesgo relativo	(RR 1.00, IC95%: 0.18-5.67)
Ref 52 Gupta B 2014	N=140	RNAT* y RNPT** Con peso al nacer mayor de 1000grs.	Limpieza corporal total con clorhexidina al 0.25% iniciando en las primeras 24 horas de vida y cada 24 horas por 7 días consecutivos.	Reducción de cultivos positivos de piel a 24 horas (Clorhexidina vs placebo – Agua tibia)	Riesgo relativo	(RR 0.65, IC95%: 0.49-0.86)
				Reducción de casos de sepsis (por uso de antibiótico) (Clorhexidina vs placebo – Agua tibia)	Proporción Riesgo relativo.	(RR 0.98, IC95%: 0.76-1.26)
				Reducción de casos de sepsis (por hemocultivos positivos) (Clorhexidina vs placebo - Agua tibia).	Porcentaje De positividad en cultivos. Riesgo relativo	3.5% (clorhexidina) vs 6.8% (placebo). (RR 0.52, IC95%: 0.20-1.36)

*RNPT Recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas). **RNAT Recién nacidos a término (más de 37 semanas)

8. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar el efecto de la limpieza corporal con clorhexidina en recién nacidos en el contexto hospitalario en búsqueda de evidencia para esta intervención. Se encontraron estudios con poblaciones heterogéneas lo cual dificultó el análisis combinado de los datos.. Es posible que algunos estudios no reporten efectos de tratamiento (positivos o negativos) debido a la falta de muestra o a la inclusión de poblaciones heterogéneas.

La limpieza corporal con clorhexidina busca disminuir el riesgo de las infecciones invasivas que tienen como puerta de entrada la piel gracias a la reducción de la carga de microorganismos a este nivel, este efecto se evidencia objetivamente en el ensayo clínico realizado en Bangladesh incluido en esta revisión (50) donde se concluye que una sola limpieza de piel disminuye la positividad de los cultivos en piel no solo cualitativamente sino también en términos de cuantificación de colonias con un efecto residual que puede prolongarse hasta un máximo de 3 días después de la intervención.

Existe evidencia previa sobre la efectividad de la limpieza del cordón umbilical con clorhexidina en reducir significativamente la mortalidad y la incidencia de onfalitis en los recién nacidos (54). En los estudios publicados cuya intervención primaria es la limpieza corporal total con clorhexidina en neonatos no hospitalizados incluyendo poblaciones de alta y baja tasa de mortalidad no se evidencia disminución en mortalidad ni en el modelo de efectos fijos (RR: 0.91, IC 95%: 0,80-1,04) ni en el modelo por efectos variables (RR: 0.83, IC 95%: 0,63-1,07) (19). Estudios realizados en poblaciones de alta mortalidad (mayor a 40/1000 Nacidos vivos) han mostrado reducción de la misma (RR 0.68, IC 95%: 0.5-0.93) pero si se realizaba en poblaciones de baja mortalidad (menor a 40/1000 Nacidos vivos) no hay beneficios (RR 0.9, IC 95%: 0.8-1.1)(19). En la literatura existen tres ensayos clínicos aleatorizados y dos estudios de antes y después que evalúan el impacto en reducción de sepsis neonatal de la limpieza corporal total con clorhexidina en recién nacidos posterior al parto (hasta las 6 horas de vida) , estos estudios fueron

evaluados en una revisión sistemática publicada en 2013 por *Sankar y cols* donde se encontró reducción en sepsis neonatal (RR 0.79, IC 95%: 0.67 - 0.94) en el modelo de efectos fijos, no así en el modelo de efectos variables (RR 0.65, IC 95%: 0.4-1.05) por la alta heterogeneidad de los estudios ($I^2=80,2\%$) (19). Existen dos estudios cuasi experimentales no aleatorizados (de antes y después) que reportan de manera independiente una reducción significativa en la muerte relacionada con sepsis en los neonatos expuestos a limpieza corporal total con clorhexidina inmediatamente después del parto (RR 0.3, IC 95%: 0.15-0.7), (RR 0.26, IC95%: 0.1-0.7) en estos dos estudios además se realizó limpieza vaginal durante el trabajo de parto en múltiples oportunidades pero sus poblaciones son muy heterogéneas y no permiten ser comparadas en un meta-análisis(45)(46). Por tal razón el impacto de esta intervención en mortalidad y sepsis neonatal en el contexto extra hospitalario no es consistente en los estudios existentes.

Estos resultados son concordantes con los reportados en esta revisión sistemática donde a pesar de que en la mayoría de estudios evidencia reducción de la colonización en piel con el uso de clorhexidina (50, 51,52) no hay reducción de la sepsis neonatal(51, 52).

En el estudio de Bangladesh no se presentaron diferencias en la colonización de la piel a las 2 horas de la intervención en los dos grupos de tratamiento pero si a las 24 horas, posiblemente porque el proceso de limpieza de la piel en sí mismo disminuye la carga bacteriana y esto puede negativizar los cultivos iniciales, además la clorhexidina tiene un efecto residual prolongado que explica porque con clorhexidina se produjo un efecto de legalización de cultivos más prolongado con reducción en las tasas de cultivos positivos hasta tres días después de la intervención en todos los sitios de cultivo (axila, ombligo y región inguinal) (50) En el estudio de la India realizado en prematuros (51) se redujo la colonización a las 24 h en los recién nacidos en los que se realizó la intervención comparado con los que no se intervinieron, a las 72 horas no hay diferencias esto puede ser explicado porque el efecto residual de la clorhexidina no es por tiempo tan prolongado,

también reduce la flora por eliminación mecánica, ahora que en el estudio en Bangladesh se evidenció que la limpieza con SSN no tiene efecto residual en el tiempo.

Uno de los estudios que describió la incidencia de sepsis clínica o por cultivos entre grupos de neonatos prematuros hospitalizados en UCIN expuestos a limpieza con clorhexidina comparado con limpieza con SSN o no intervención dentro de las primeras horas de vida (51) no encontró diferencias significativas en este desenlace hasta los 7 días de vida pero los autores aclaran que el estudio no tiene poder estadístico en esa evaluación por limitaciones de muestra para el desenlace sepsis neonatal.

Con lo anterior se considera no es posible ser concluyente sobre la utilidad de realizar esta intervención para la reducción de sepsis en los recién nacidos (55). Y Aunque varios estudios han generado esperanzas con esta intervención en reducir la sepsis y/o mortalidad neonatal se requieren más ensayos clínicos para demostrar el papel de la clorhexidina a este nivel.

Se deben considerar limitaciones en los estudios evaluados a la hora de evaluar los resultados: La concentración de clorhexidina usada en todos los estudios es baja (0.25%). El estudio de Mullany (48) muestra que hay una relación de la dosis (concentración) del antiséptico y el desarrollo posterior de infección. Los estudios no tienen el poder para identificar las diferencias esperadas pues tienen muestras pequeñas (con tan pocos pacientes se requieren diferencias enormes para que estas sean significativas. Los grupos de pacientes son de relativamente bajo riesgo por lo tanto el desenlace es aún menos frecuente. Los datos de la adherencia de la intervención son insuficientes.

El estudio de los efectos de la aplicación de clorhexidina en la piel es esencial porque el estrato córneo subdesarrollado de los recién nacidos prematuros los hace propensos a

lesiones mecánicas y químicas y a la pobre regulación de la temperatura. En esta revisión sistemática en los tres estudios se describieron los efectos secundarios del uso de clorhexidina para limpieza corporal total en pacientes hospitalizados en UCIN (50, 51,52) y no se encontró evidencia de reacciones adversas severas relacionadas con el uso de clorhexidina. Los tres estudios incluidos concuerdan en que no hay afectación negativa ni en la condición de la piel ni en la temperatura de manera significativa con el uso de clorhexidina a 0.25% en la limpieza corporal total única (50,51) ni múltiple (52). Uno de los estudios (51) incluyó prematuros entre 28 y 36 semanas con pesos entre 1000grs y 2000 gr y no encontró diferencias significativas en la condición (por escala descrita) de la piel a las 24 horas, 3 días y 7 días, ninguno de los niños desarrollo eritema, fisuras o formación de costras en la piel, tampoco se presentaron diferencias significativas en la temperatura de la piel a los 30 min 1 hora y 6 horas. Ahora no encontrar diferencias en la temperatura de la piel en este caso puede ser porque esta se evaluó muy tardíamente pues la regulación de la misma es un proceso que puede demorar mucho menos de 30 minutos más aún si el paciente está en incubadora o en lámpara de calor radiante y esto puede sesgar los resultados. En el ensayo clínico en el que los recién nacidos se expusieron cada 24 horas a la limpieza corporal total con clorhexidina durante 7 días consecutivos se describe que la reducción de la temperatura es mínima (0.34 grados centígrados) inmediatamente después de la limpieza y que esta retorna a la normalidad en promedio a los 1-20 minutos. En este estudio tampoco encontraron diferencias en el estado de la piel de los recién nacidos intervenidos.

Ninguno de los estudios en esta revisión evaluó los niveles sanguíneos de clorhexidina post exposición. Estudios anteriores sobre esta intervención con clorhexidina en recién nacidos de término y pretérmino han encontrado niveles bajos en sangre, este hallazgo se ha atribuido a la absorción de clorhexidina sobre la piel que 'contamina' la muestra más que a la absorción percutánea de la misma. Estudios previos han determinado que la clorhexidina es segura para su uso en neonatos, resultados que son concordantes con los reportados en el presente estudio (53).

La información encontrada en esta revisión respecto a los efectos secundarios en la piel es de gran valor pues en el estudio realizado por *Garland y cols.* publicado en el 2001 que compara la eficacia en disminuir la infección asociada a dispositivos centrales de apósitos con clorhexidina al 2,5% vs yodopovidona al 10% en 335 neonatos se documentó dermatitis de contacto en 15,3% y 1,5% de los recién nacidos con peso al nacer <1000 y >1000 gr respectivamente lo que limitaba en cierta forma el uso de clorhexidina en pacientes prematuros. Se debe considerar en este caso que la limpieza de la piel previa a la inserción de los dispositivos se realizó con alcohol isopropílico al 10% y que la concentración de clorhexidina en los apósitos que permanecieron en contacto con el sitio de inserción de los catéteres fue alta (10 veces mayor) relacionada con las concentraciones usadas en los estudios evaluados en esta revisión Se considera por lo tanto que la concentración de clorhexidina a utilizar y el tiempo de exposición en la piel de los pacientes más si es con un apósito ocluido son factores importantes en la dermatitis de contacto que describieron *Garland y cols.* (56)

8.1 . LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN

En primer lugar se impusieron límites de idioma para la inclusión de los estudios, esto podría haber hecho que algunos estudios no se hayan incluido en esta revisión, no obstante, durante la realización de la búsqueda, no se identificaron estudios en otro idioma.

Por otra parte se impuso un límite de tiempo para la inclusión de los estudios. Esta limitación se mitiga teniendo en cuenta que la ventana de búsqueda fue de 15 años, tiempo considerado como adecuado para una búsqueda sistemática.

Otra limitación de esta revisión deriva de la calidad de los estudios incluidos así como su diseño metodológico. En su mayoría los estudios obtuvieron buenas puntuaciones en la escala de Jadad pero fallaron en la estimación de su tamaño de la muestra lo cual podría comprometer el poder estadístico de los estudios.

Los estudios que se presentaron no reportaron datos comparables de mortalidad por lo que no fue posible evaluar si la limpieza corporal total con clorhexidina puede reducir la mortalidad relacionada con sepsis en neonatos hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo neonatal

No se encontró evidencia sobre el impacto de las diferentes concentraciones de clorhexidina en los efectos terapéuticos y/o secundarios en neonatos hospitalizados en UCIN a quienes se les realiza limpieza corporal total con este antiséptico porque los estudios incluidos tienen la misma concentración de clorhexidina

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La evidencia actual confirma que la limpieza corporal total con clorhexidina al 0.25% disminuye la colonización de la piel en los recién nacidos hospitalizados en cuidado intensivo neonatal pero no hay datos favorables de su efecto a esta concentración en la reducción de la proporción de neonatos que desarrollan sepsis asociada al cuidado de la salud, por lo que no es posible recomendar esta intervención de manera sistemática.

El uso de clorhexidina al 0.25% para limpieza corporal total en neonatos hospitalizados en UCIN es seguro y no se reportan eventos adversos significativamente graves o frecuentes relacionados con esta intervención tanto en los que evaluaron aplicación única como aplicación periódica.

No se encontró evidencia que demuestre que la limpieza periódica (cada 24 horas) con clorhexidina al 0.25% es mejor que la limpieza única con clorhexidina al 0.25% en reducir sepsis neonatal. . Estudios futuros de buena calidad metodológica permitirán determinar si existe o no efecto de la periodicidad de esta intervención sobre estos desenlaces.

Es necesario realizar estudios que evalúen el uso de la clorhexidina a mayores concentraciones para limpieza corporal total en recién nacidos hospitalizados en cuidado intensivo neonatal con alto riesgo de colonización o infección. Este estudio podría servir de base para plantear ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de la limpieza corporal total con clorhexidina en la prevención de las infecciones nosocomiales en los recién nacidos prematuros ingresados a cuidado intensivo neonatal.

10. CRONOGRAMA

Actividad/ mes- Semana	Mes1				Mes 2				Mes 3				Mes 4				Mes 5				Mes 6					
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
Revisión de antecedentes																										
Planteamiento de la pregunta de investigación																										
Definición de la factibilidad																										
Realización del anteproyecto																										
Revisión de literatura																										
Diseño metodológico																										
Presentación del																										

11. PRESUPUESTO

TABLA 1.1 ; Descripción y cuantificación de los equipos e insumos (en \$)	
EQUIPO	
Tiempo de computador Samsung, software, internet	600.000
Impresora Hewlet Packard, cartuchos, papel	400.000
SUBTOTAL	1.000.000

TABLA 1.2 : Consecución de información (en \$)	
ITEM	COSTOS
BIBLIOTECA	200.000
SUSCRIPCION REVISTAS	100.000
OTRAS ENTIDADES	100.000
SUBTOTAL	400.000

TABLA 1.3: Tiempo de trabajo del Autor (en \$)	
ITEM	COSTO TOTAL HORAS
ANTEPROYECTO	2.000.000
PROYECTO	3.500.000

SUSTENTACION	1.000.000
SUBTOTAL	6.500.000

TABLA 1.3: Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación en miles (en \$)	
RUBROS	TOTAL
EQUIPOS	1.000.000
CONSECUICIÓN DE INFORMACIÓN	400.000
TIEMPO DE TRABAJO	6.500.000
GRAN TOTAL	7.900.000

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Lawn J, Cousens S, Bhutta Z, al e. Why are 4 million newborn babies dying each year? *Lancet*. 2004; 364: p. 399–401.
2. Black R, Cousens S, Johnson H, al e.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010; 375: p. 1969–1987.
3. Haines A, Cassels A. Can the millennium development goals be attained? *BMJ*. 2004; 329: p. 394–397.
4. Auriti C. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *Journal of Hospital infections*. 2003; 53(1): p. 25-30.
5. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital infections*. 2008; 68: p. 293-300.
6. Corrales I, Álvarez M, Cortes J. Impacto de una intervención de precauciones de contacto sobre la infección intrahospitalaria en una unidad neonatal. Bogotá: Fundación Cardioinfantil- Universidad del Rosario, Unidad De Cuidados Intensivos Neonatales ; 2010.
7. Andersen C, Hart J, Vemgal P, al e. Prospective evaluation of a multi-factorial prevention strategy on the impact of nosocomial infection in very-lowbirthweightinfants. *Journal of Hospital Infections*. 2005; 61: p. 162–7.
8. Polin R, Denson S, Brady M. Strategies for prevention of health careassociated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012; 129: p. e1085–93.
9. Sherman M. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clinical Perinatology*. 2010; 37(3): p. 565-79.
10. Rotimi V, Olowe S, Ahmed I. The development of bacterial flora of premature

- neonates. *J Hyg (Lond)*. 1985; 94(3): p. 309-18.
11. Madan J, Farzan S, Hibberd P, Karagas M. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(6): p. 753-9.
 12. Yatsunencko T, Rey F, Manary M, Trehan I, Dominguez-Bello M, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: p. 222-7.
 13. Fernandez P, Dolinger E, Abdallah V, Resende D, Gontijo Filho P, Brito D. Late onset sepsis and intestinal bacterial colonization in very low birth weight infants receiving long-term parenteral nutrition. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(4): p. 447-50.
 14. Carl M, Ndao I, Springman A, Manning S, Johnson J, Johnston B, et al. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(9): p. 1211-8.
 15. Capone K, Dowd S, Stamatias G, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(10): p. 2026-32.
 16. Visscher M, Chatterjee R, Munson K, Pickens W, Hoath S. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol*. 2000; 17(1): p. 45-51.
 17. Harpin V, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr*. 1983; 102(3): p. 419-25.
 18. Powers R, Wirtschafter D. Decreasing Central Line Associated Bloodstream Infection in Neonatal Intensive Care. *Clinical Perinatology*. 2010; 37: p. 247–27.
 19. Sankar J, Vinod P. Efficacy and Safety of Whole Body Skin Cleansing With Chlorhexidine in Neonates—A Systemic Review. *Pediatric Infectious Journal*. 2013; 32(6).

20. Pereira L, Chipato T, Mashu A, al e. Randomized study of vaginal and neonatal cleansing with 1% chlorhexidine. *International Journal of Gynecology and obstetrics*. 2011; 112: p. 234–238.
21. Milstone A, Elward A, X S. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteremia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013; 381.
22. Sola A. Cuidados neonatales. *Edimed*. 2011; 519-535.
23. JD S. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. [Online].; 2007 [cited 2015 enero 2. Available from: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation1007.pdf.
24. Wynn J. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. *Clinical perinatology*. 2010; 37: p. 439–479.
25. Stronati M, Bollani L. Neonatal sepsis: new preventive strategies. *Minerva Pediatrica*. 2013; 65(1): p. 103-10.
26. Borghesi A, Tzialla C. New possibilities of prevention of infection in the newborn. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 2011; 24(Supple 2): p. 28-30.
27. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Current Opinion of Pediatrics*. 2006; 18(2): p. 101-6.
28. Montes M, Ares S, Sola A. Recomendaciones de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN). Consenso Utilización de soluciones antisépticas en recién nacidos. Bogotá; 2008.
29. Saleem S, Rouse D, McClure E, al e. Chlorhexidine vaginal and infant wipes to reduce perinatal mortality and morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: p. 1225–1232.

30. MJ S, Paul V, Kapil A, al. e. Does skin cleansing with chlorhexidine affect skin condition, temperature and colonization in hospitalized preterm low birth weight infants?: a randomized clinical trial. *Journal of Perinatology*. 2009; 29: p. 795–801.
31. Enríquez DÁM, Barrero M. Guía de prevención , vigilancia epidemiológica y control de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en las unidades de recién nacidos. Bogotá: Secretaria de salud; 2011.
32. Coronel W. Sepsis Neonatal. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. 2009; 23.
33. Vergnano S, Sharlad M. Neonatal Sepsis: an International Perspective. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal*. 2005; 90: p. 220-224.
34. Lawn J, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005; 365(9462): p. 891–900.
35. Ayman A. Is Bloodstream Infection Preventable Among Premature Infants? A tale of two. *Pediatrics*. 2005; 115: p. 1513.
36. Piantino J. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in neonates. *Neonatal Reviews*. 2013; 14: p. e294.
37. Reyna-Figueroa J. Disparity in the criteria for including patients with neonatal sepsis in scientific medical studies. Are we swimming in a sea without limits? *Anales de pediatría*. 2006; 65(6): p. 536–540.
38. Kilbride H, Wirtschafter D, Powers R, al. e. Implementation of evidence based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics*. 2003; 111: p. e519–33.
39. Bloom B, Craddock A, Delmore P, al e. Reducing acquired infections in the NICU: observing and implementing meaningful differences in processbetween high and low acquired infection rate centers. *Journal of perinatology*. 2003; 23: p. 489–92.

40. Stronati M, Bollani L. Neonatal sepsis: new preventive strategies. *Minerva Pediatrica*. 2013; 65(1): p. 103-10.
41. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Current opinion in pediatrics*. 2006; 18(2): p. 101-6.
42. Shah P, Shah V. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheterocclusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005.
43. Rosemberg A, SD A, Delaware W, Peterseon A. Safety and efficacy of the antiseptic chlorhexidine gluconate. *Sugery, Gynecology-obstetrics*. 1976; 143.
44. Chaiyakunapruk N, Veenstra D, Lipsky B, Saint S. Clorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2002; 136(11): p. 792-801.
45. Bakr A, Karkour T. Effect of predelivery vaginal antisepsis on maternal and neonatal morbidity and mortality in Egypt. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14: p. 496–50.
46. Taha T, Biggar R, Broadhead R, al e.. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ*. 1997; 315: p. 216–219.
47. Tamma P. Chlorhexidine use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results from a National Survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(8): p. 846–849.
48. Mullany LC, Kahtry SK, Sherchand JB, LeClerq SC, Darmstadt GL, Katz J, Gauchan P, et al. A randomized controlled trial of the impact of chlorhexidine skin cleansing on bacterial colonization of hospital-born infants in Nepal. *Pediatric Infect Dis J* 2008; 27 (6): 505-511.
49. Tielsch J, Darmstadt GL, Mullany LC, Khatri SK, Katz J, LeClerq SC, Shrestha S, et al. Impact of newborn skin-cleansing with chlorhexidine on neonatal mortality in southern Nepal: a community-based cluster-randomized trial. *Pediatrics* 2007; 119 (2): e330-e340.

50. Darmstadt GL, Hossain M, Choi Y, Shirin M, Mullany LC, Islam M, Saha S. Safety and effect of chlorhexidine skin cleansing on skin flora of neonates in Bangladesh. *Pediatric Infect Dis J* 2007; 26 (6): 492-495.
51. Sankar MJ, Paul VK, Kapil A, Kalaivani M, Agarwal R, Darmstadt GI, Deorari AK. Does skin cleansing with chlorhexidine affect skin condition, temperature and colonization in hospitalized preterm low birth weight infants?: A randomized clinical trial. *J Perinatol* 2009; 29: 795-801.
52. Gupta B, Das Vaswani N, Sharma D, Chaudhary U, Lekhwani S. Evaluation of efficacy of skin cleansing with chlorhexidine in prevention of neonatal nosocomial sepsis—a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. En prensa.
53. Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM. Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm **infant**. *J Perinatol* 2012; 32 (1): 4-9.
54. Imdad A, Bautista RM, Senen KA, Uy ME, Mantaring JB 3rd, Bhutta ZA. Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD008635.
55. Sankar MJ, Paul VK. Efficacy and safety of whole body skin cleansing with chlorhexidine in neonates—a systemic review. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6): e227-34.
56. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 2001; 107:1431–6.

ANEXO 1. ESCALA DE CALIDAD METODOLÓGICA DE JADAD

¿El estudio es aleatorizado?	Si	No
¿Se describe el método para generar la aleatorización y este método es adecuado?	Si	No
¿El estudio es doble ciego?	Si	No
¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?	Si	No
¿Existió una descripción de las pérdidas y retiros del estudio?	Si	No

ANEXO 2. NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 ^a
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 ^a
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 ^a
Estudio de casos y controles	3b
Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4
Opinión de expertos	5