

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN:

CORRELACION ENTRE ANTECEDENTES INFECCIOSOS MATERNO-FETALES Y PRUEBAS INDIRECTAS EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DE 01 ENERO 2016 A 31 DICIEMBRE 2020

Presentado Por:

Sofía Alejandra Salazar Hernández

Para Optar al Título de:

Especialista en Medicina Pediátrica

Asesor de tesis:

Dr. Guillermo Edgardo Barahona Escobar

Asesor Metodológico:

Dra. Iliana María Hernández de Hernández

SAN SALVADOR, 2023

GLOSARIO DE SIGLAS

APGAR: Actividad, Pulso, Gesticulación, Apariencia, Respiración

ATB: Antibiótico

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

EGB: Estreptococo betahemolítico del grupo B

FC: Frecuencia Cardíaca

HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

IC: Intervalo de Confianza

IVU: Infección de vías urinarias

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

Q1: Cuartil 1

Q3: Cuartil 3

RIC: Rango Intercuartil

RN: Recién Nacido

RNBP: Recién nacido de bajo peso

ROC: Características Operativas del Receptor

RPM: Ruptura prematura de membranas

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

VES: Velocidad de Eritrosedimentación

INDICE

	Resumen	1
	Abstract	2
I.	Introducción	3
	Introducción	3
	Antecedentes	3
	Justificación	5
II.	Objetivos/Pregunta de Investigación	6
	a. Objetivo General	6
	b. Objetivos Específicos	6
	c. Pregunta de Investigación	6
	d. Hipótesis	6
	i. Alternativa	6
	ii. Nula	6
III.	Marco Teórico	7
	a. Generalidades	7
	b. Definiciones	8
	c. Sepsis temprana y tardía	8
	d. Vías de Transmisión	9
	e. Etiología	10
	f. Factores de Riesgo	11
	g. Fisiopatología	13
	h. Manifestaciones Clínicas	14
	i. Diagnóstico	15
	j. Conclusión	22
IV.	Diseño y Métodos	22
	a. Tipo de Diseño	22
	b. Descripción de la Población de estudio	22
	i. Universo Finito	23
	ii. Población elegible	23

iii. Muestra	23
c. Criterios de Inclusión y Exclusión	23
d. Método de Muestreo	24
e. Cálculo del Tamaño de la Muestra	24
f. Método de Recogida de Datos	25
g. Procesamiento de datos	25
V. Presentación de Resultados	26
VI. Discusión	37
VII. Conclusiones	41
VIII. Recomendaciones	42
IX. Referencias	43
X. Anexos	48
a. Formato de recolección de datos Google Forms	48
b. Operativización de variables	57
c. Consideraciones éticas	64
d. Presupuesto	65
e. Cronograma	65
f. Valores de p significativos para las variables de estudio	66

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La sepsis neonatal es una infección sistémica producida por bacteria, virus u hongo que se asocia a cambios hemodinámicos y otro amplio espectro de manifestaciones clínicas que resultan en un aumento de la morbimortalidad. Representa el 36% de las muertes de recién nacidos, afectando principalmente a los prematuros y a los recién nacidos de países en desarrollo. Al momento, en El Salvador, 9 de cada 1000 nacidos vivos fallece antes de los 28 días, siendo la sepsis la tercera causa más común de mortalidad. La incidencia de muerte neonatal por sepsis se estima de 1-4 por cada 1000 nacidos vivos en este país. Mediante un adecuado control e identificación de factores de riesgo infecciosos materno-fetales, así como la interpretación adecuada y oportuna de las diferentes pruebas indirectas, es posible iniciar un tratamiento empírico adecuado y orientado que reduzca la mortalidad en los menores de 28 días.

OBJETIVO: Relacionar los factores de riesgo infecciosos materno-fetales y las pruebas indirectas con el diagnóstico de sepsis neonatal en pacientes ingresados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom en el período de 01 de enero 2016 a 31 de diciembre 2020.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó una investigación de tipo observacional analítico, de corte transversal y retrospectiva. Del total de 276 pacientes con sepsis ingresados en el período en estudio, se tomaron 161 expedientes, de los cuales se obtuvieron las variables en estudio. Se aplicó una prueba exacta de Fisher para obtener la significancia estadística, además de aplicar medidas de tendencia estadística y porcentajes.

RESULTADOS: Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de factores de riesgo infecciosos materno-fetales y el resultado de pruebas indirectas positivas de sepsis ($p < 0.05$). De las 6 pruebas indirectas estudiadas, la proteína C reactiva mostró mayor significancia al ser correlacionada con los tres factores de riesgo identificados ($p < 0.0001$). De los tres factores de riesgo identificados, la infección de vías urinarias fue el de mayor prevalencia en los pacientes con sepsis (17%), seguido de ruptura prematura de membranas (11.8%), y en último lugar los casos de vaginitis (6.8%).

CONCLUSIONES: En pacientes con sepsis neonatal, la infección está directamente relacionada a la presencia de factores de riesgo infecciosos materno-fetales al momento del parto, evidenciándose por la alteración de pruebas indirectas.

Palabras Clave: Sepsis, Neonatal, infección materno-fetal, transmisión vertical, pruebas indirectas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neonatal sepsis is a systemic infection originated by bacteria, virus or fungi, associated with hemodynamic instability and a wide array of clinical manifestations that will result in an increase in risk of mortality. It's mortality rate in newborns is 36%, affecting primarily premature and newborns in under developed countries. At the moment in El Salvador, 9 out of 1000 newborns will perish before 28 days of life, and neonatal sepsis is the third main cause of these deaths. It is estimated that the incidence of neonatal death due to sepsis is 1-4 out of a 1000 newborn in this country. Through the accurate identification of infectious perinatal risk factors, as well as the correct interpretation of neonatal sepsis workup exams, it is possible to initiate an effective treatment, destined to reduce the risk of mortality in newborns less than 28 days.

OBJECTIVE: Correlate the history of perinatal infectious risk factors and laboratory tests with the diagnosis of neonatal sepsis in patients admitted at the Children's Hospital Benjamin Bloom, in the period between January 1st 2016 through December 31st 2020.

MATERIAL AND METHODS: Analytic, non-experimental, transversal and retrospective study. Of the total of 276 patients admitted for neonatal sepsis, 161 patients were selected to obtain the variables in study. After all the data was collected, an exact Fisher test was applied in order to obtain the statistical significance. In addition, tendencies, averages and percentages were obtained in the analysis of the information.

RESULTS: There is a statistically significant relationship between the presence of maternal-fetal infectious risk factors and positive biomarkers in patients with sepsis ($p < 0.05$). Of the six biomarkers evaluated, the C reactive protein, showed a major significance when correlated with all three risk factors identified in the study ($p < 0.00001$). Of the three factors identified, urinary tract infection (17%) was the most common, followed by premature membrane rupture (11.8%) and vaginal infections last (6.8%)

CONCLUSIONS: In patients with sepsis, the risk of infection is directly associated with the presence of maternal-fetal infectious risk factors at the moment of birth, evidenced by the alteration ion the biomarkers.

Keywords: sepsis, neonates, maternal-fetal infection, vertical transmission, risk factors, biomarkers.

I. INTRODUCCIÓN

Introducción

La mortalidad de los niños menores de 5 años se divide en dos grandes grupos: La mortalidad en niños menores de 1 año y la mortalidad en niños de 1 a 4 años. La mortalidad en menores de 1 año se refiere a las muertes de niños que nacieron vivos, pero que murieron antes de cumplir su primer año de vida; la cual, a su vez, se divide en dos rangos de edad: la neonatal (de 0 a 28 días) y la post neonatal (de 29 días a 11 meses con 29 días); pudiendo además dividir la mortalidad neonatal en: temprana (0 a 7 días) y tardía (8 a 28 días). (1)

Teniendo en mente dicha clasificación, la mortalidad neonatal en Latinoamérica representa 60% de todas las muertes de los lactantes; siendo las primeras tres causas: Parto prematuro (39%), Asfixia Perinatal (20%) e Infecciones (19%). En El Salvador, la mortalidad ha logrado disminuirse de 100 por cada 1000 nacidos vivos en el 2003, a 9 por cada 1000 nacidos vivos en el 2008, siendo las principales causas de mortalidad las mencionadas anteriormente (1)

En cuanto al parto prematuro y la asfixia perinatal, se han implementado a nivel nacional estrategias destinadas a combatir dichas causas de mortalidad, tales como: programas de Madre Canguro y Banco de Leche Humana, así como el registro y prevención de malformación congénitas. Sin embargo, la sepsis neonatal continúa siendo un problema importante y preocupante a nivel nacional, y continúa cobrando múltiples vidas, a pesar de la promoción de la salud y el cuidado materno-fetal desde la inscripción temprana hasta el momento del parto y los cuidados post-parto. (1)

Antecedentes

El período neonatal es una de las etapas más vulnerables de la edad pediátrica. A pesar, que el número de muertes de recién nacidos ha disminuido de 5 millones en 1990 a 2.4 millos en el 2019, los recién nacidos menores de 28 días continúan siendo la población de mayor riesgo de morbimortalidad. (2)

En El Salvador, la incidencia de muerte neonatal por sepsis temprana se estima en 1-4 casos por 1000 nacidos vivos, y tanto factores prenatales como aquellos que se presentan durante el parto, falta de accesibilidad a la atención médica, y limitaciones en el diagnóstico y tratamiento de la condición juegan un papel importante en la mortalidad neonatal por sepsis. (1)

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de compromiso sistémico originado de una infección por bacterias, virus u hongos, que resultan en morbilidad neonatal. La sintomatología clínica de la sepsis en este período es inespecífica, y se puede presentar con fiebre, distres respiratorio, letargia, irritabilidad, convulsiones, abombamiento de fontanela, ictericia, sangrado, distensión abdominal o rechazo a la alimentación. (3)

La sepsis neonatal puede clasificarse en sepsis temprana o tardía, siendo la primera la que ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida y que se relaciona a transmisión vertical durante el trabajo de parto. Mientras que la tardía, es aquella que ocurre después de las 72 horas de vida. (3)

El principal factor de riesgo para esta enfermedad son los antecedentes gineco-obstétricos de la madre durante la gestación. Entre ellos se menciona la corioamnionitis, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, colonización de las membranas amnióticas por estreptococos del grupo B y en menor medida las infecciones genitales y del tracto urinario. (4)

En el 50% de los casos de sepsis no se logra aislar microorganismos en ningún tipo de cultivo, este porcentaje es mayor en neonatos donde solo se logra aislar el agente etiológico en un 20% de los casos. Mientras que en la valoración del hemograma se puede identificar una neutrofilia, que en pacientes pediátricos resulta en un número de leucocitos circulantes mayor a 12.000/mm, que es un parámetro para infecciones bacterianas de alta sensibilidad, aunque poco específico. (4)

Un indicador de laboratorio que se ha utilizado en los últimos años para identificar la presencia de inflamación e infecciones es la proteína C reactiva (PCR). Este indicador es una proteína de fase aguda, que eleva su concentración sérica en casos de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, y en inflamación sistémica. El papel que esta proteína juega como predictor de gravedad en los cuadros de sepsis ha sido discutido en diferentes estudios, encontrando resultados variables. (5)

Sin embargo, todos ellos concuerdan sobre la importancia de la identificación temprana de dicha patología ya sea por valores de laboratorio, manifestaciones clínicas, o factores de riesgo materno-neonatales conocidos, para iniciar de manera oportuna un abordaje terapéutico y evitar desenlaces desfavorables. Por lo que se necesita conocer más sobre los factores pronósticos para poder iniciar un manejo empírico adecuado. Además, conocer los factores de riesgo que están más íntimamente relacionados al cuadro de sepsis nos permite referir de manera oportuna a aquellos neonatos que están en mayor riesgo de enfermedad o muerte, disminuyendo así su riesgo de morbimortalidad.

Justificación

En base a lo expuesto anteriormente, el siguiente trabajo de investigación es de importancia ya que se dedica a estudiar y establecer la relación entre los principales factores de riesgo infecciosos materno-fetales con el diagnóstico de sepsis y su pronóstico. Además, se relaciona con la aplicación y análisis de las principales pruebas de sepsis indirectas disponibles en un Hospital de tercer nivel del país.

Dicho trabajo contribuirá a la delimitación de los factores de riesgo más comúnmente relacionados a los cuadros de sepsis, y si existe una relación o no con el grado de severidad del cuadro infeccioso, correlacionado además con la clínica y pruebas de laboratorio. Esto no solo brindará información relevante e importante, sino que también permitirá que se pueda hacer un mejor uso del tratamiento y se pueda determinar cuándo es el mejor momento para iniciar una terapia empírica precoz con mayor certeza; minimizando el porcentaje de mortalidad, y poniendo en práctica programas encaminados a aumentar la supervivencia de dichos pacientes.

II. OBJETIVOS/PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

a. Objetivo General

Relacionar los factores de riesgo infecciosos materno-fetales y las pruebas indirectas con el diagnóstico de sepsis neonatal en pacientes ingresados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom en el período de enero 2016 a diciembre 2020.

b. Objetivos Específicos

1. Describir las características epidemiológicas de los recién nacidos ingresados en el HNNBB.
2. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes ingresados por sepsis neonatal.
3. Enumerar los factores de riesgo infecciosos materno-fetales en recién nacidos con sepsis neonatal.
4. Establecer la relación existente entre los resultados de pruebas indirectas con el diagnóstico de sepsis neonatal.
5. Relacionar los factores de riesgo infeccioso materno-fetal predisponentes al momento del parto con los resultados de las pruebas indirectas de sepsis.

c. Pregunta de Investigación

¿Existe una relación directa entre los factores de riesgo infecciosos materno-fetales con los resultados de las pruebas indirectas de sepsis y el grado de severidad de ésta en recién nacidos ingresados en el Hospital Bloom?

d. Hipótesis

i. Alternativa (H1)

La sepsis neonatal está directamente relacionada a los eventos infecciosos materno-fetales y los resultados de las pruebas indirectas de sepsis

ii. Nula (H0)

La sepsis neonatal no está relacionada a los eventos infecciosos materno-fetales ni a los resultados de las pruebas indirectas de sepsis.

III. MARCO TEÓRICO

a. Generalidades

El período neonatal se reconoce como una de las etapas más vulnerables, y la sepsis neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbilidad en recién nacidos, especialmente en países en vías de desarrollo (2). Su incidencia es de 1 a 5 casos por cada 1000 partos en los países desarrollados, en comparación con los 49-170 casos por 1000 vivos en países en vías de desarrollo, donde los casos de fatalidad se encuentran entre el 2% - 60%. (6)

En el 2019, el 47% de todas las muertes en menores de 5 años ocurrieron durante el período neonatal, y el 75% de estas muertes ocurren dentro de la primera semana de vida. Dentro de las principales causas de muerte neonatal en países en vías de desarrollo se mencionan las infecciones (36%), prematuridad (28%) y la asfixia perinatal (23%), mientras que la prematuridad y las malformaciones congénitas son las principales causas de muerte neonatal en países desarrollados. (7)

Los recién nacidos prematuros que además cursan con un cuadro de sepsis, reflejan los valores de incidencia de morbilidad más elevados en comparación a otros grupos etarios. Sólo en Estados Unidos, el 36% de los nacidos previo a las 28 semanas y que además han sido diagnosticados con sepsis temprana, fallecerán durante su hospitalización. Asimismo, en comparación con los recién nacidos de término, los prematuros que sobreviven a una infección sistémica tienen mayor probabilidad de sufrir secuelas neurológicas significativas. (8)

En El Salvador, la incidencia de muerte neonatal por sepsis temprana se estima en 1-4 casos por 1000 nacidos vivos, y tanto factores prenatales como intraparto, falta de accesibilidad a la atención médica, y limitaciones en el diagnóstico y tratamiento de la condición juegan un papel importante en la mortalidad neonatal por sepsis (9). A pesar, que el número de muertes de recién nacidos ha disminuido de 5 millones en 1990 a 2.4 millones en el 2019, los recién nacidos menores de 28 días continúan siendo la población de mayor riesgo de morbilidad. (10)

El número elevado de casos de sepsis neonatal a nivel mundial, y especialmente en países en vías de desarrollo, hace un llamado importante a la necesidad de establecer pruebas diagnósticas sensibles y específicas, así como definir valores de corte de los principales marcadores de sepsis según rango de edad. Es necesario establecer técnicas de diagnóstico temprano y de monitorización adecuada de la enfermedad que lleven a una reducción en la morbimortalidad y a la disminución en el uso indiscriminado de antibióticos. (11)

b. Definiciones

La sepsis neonatal continúa siendo un desafío por las dificultades en su diagnóstico, ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y los parámetros de laboratorio son variables. Actualmente se define como un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de compromiso circulatorio causado por invasión del torrente sanguíneo por bacterias u otros patógenos en el primer mes de vida. (12)

Asimismo, la sepsis neonatal puede dividirse en dos etapas: Sepsis temprana cuando ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida, y sepsis tardía cuando el inicio de la infección se da arriba de las 72 horas de vida. Independientemente del momento de presentación de dicha patología, la sepsis se asocia a un pobre desarrollo neuronal, retraso del crecimiento y riesgo de muerte neonatal. (13)

c. Sepsis Temprana y Sepsis Tardía

Como se mencionó anteriormente, dependiendo del método de transmisión y el momento de la transmisión, la sepsis puede dividirse en dos categorías: temprana y tardía. La temprana es aquella que se diagnostica por medio de cultivos positivos, en las primeras 72 horas. Su incidencia es aproximadamente de 1-2 de 1000 nacidos vivos, con una mortalidad aproximada del 3%, siendo el punto de infección más común la flora vaginal bacteriana de la madre. (14)

Por otro lado, se cataloga como sepsis tardía cuando se realiza el diagnóstico posterior a las 72 horas de vida. En general, la sepsis tardía se asocia a la estancia

hospitalaria prolongada, ventilación invasiva prolongada o los procedimientos invasivos. Asimismo, cabe mencionar que los recién nacidos de muy bajo peso al nacer son susceptibles a este tipo de infecciones por la inmadurez de su sistema inmune. La incidencia de la infección tardía es aproximadamente de 6-10% para recién nacidos de término. (14)

En la presente investigación, se incluirán recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal independiente de si se trata de una infección tardía o temprana, ya que el objetivo es relacionar el diagnóstico de sepsis con las pruebas indirectas y posibles factores de riesgo preexistentes, sin diferenciar entre el momento de la transmisión de la infección, es decir si fue vertical u horizontal.

d. Vías de Transmisión

El riesgo de presentar una sepsis neonatal temprana o tardía dependerá de la vía de transmisión de la infección, ya que la sepsis temprana se debe principalmente a infecciones por vía transplacentaria o vertical durante el periodo prenatal o perinatal. Mientras que la sepsis tardía se debe a una vía de transmisión horizontal que se da en la comunidad en los 3 días post parto. (15)

La transmisión vertical por mujeres colonizadas por EGB y otros patógenos durante el embarazo, continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en neonatos. La transmisión vertical puede conducir a una diseminación de la infección hacia el líquido amniótico que aumenta el riesgo de partos prematuros y ruptura prematura de membranas. Posteriormente, el recién nacido puede adquirir la infección por medio de la aspiración del líquido meconial o al pasar por el canal vaginal. Por lo que las estrategias de identificación del EGB a las 35 semanas, es una de las principales medidas de prevención que forma parte de la estrategia para la reducción en la incidencia de sepsis temprana por este microorganismo. (16)

Por otro lado, las infecciones de transmisión horizontal son aquellas que pueden darse en la comunidad cuando el recién nacido ha sido dado de alta, o a través de la transmisión de agentes nosocomiales por parte del personal de salud dentro de

las unidades de cuidados intensivos o salas neonatales. Este tipo de infección, como se mencionó anteriormente, dará lugar a una sepsis de inicio tardío, que en muchas ocasiones son difíciles de tratar, ya que los microorganismos provenientes del nosocomio presentan en su mayoría alta resistencia bacteriana. (17)

e. Etiología

Como se mencionó anteriormente, la sepsis neonatal se puede deber a infecciones diseminadas por bacterias, hongos y virus, sin embargo, aquellas infecciones por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos. Asimismo, los patógenos también varían dependiendo de la región e incluso de la edad gestacional del recién nacido. Los patógenos en países desarrollados varían de aquellos que se presentan en países en vías de desarrollo, siendo los gram-negativos los más comunes en estos últimos. Mientras que, en relación con el peso al nacer, el estreptococo del grupo B es el más frecuente en niños con un peso mayor a 1500 gramos, mientras que la *Escherichia coli* se presenta más en los neonatos menores de 1500 gramos. (18)

Escherichia coli, el cual ha surgido como el principal patógeno en neonatos pretérmino y el segundo más común en neonatos de término, se asocia a infecciones severas y casos de meningitis; convirtiéndose en la principal causa de mortalidad por sepsis en neonatos de muy bajo peso al nacer. Alrededor de un 70% de las sepsis tempranas del neonato son resultado de infecciones por *E. coli* y estreptococo del grupo B. En menor porcentaje, *Listeria monocytogenes* se asocia a enfermedad invasiva en el neonato, aborto espontáneo y óbito fetal si se adquiere durante el embarazo. (19)

Por otro lado, la sepsis tardía se asocia principalmente con organismos adquiridos en la comunidad posterior al parto y los 3 días de vida, y en su mayoría se debe a patógenos gram-positivos como el Estafilococo coagulasa negativos, el cual es responsable del 48% de las infecciones. Otros patógenos que pueden ser causantes de sepsis tardía son *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Serratia*

marcescens, y *Escherichia coli*; con un mayor porcentaje de morbimortalidad en neonatos. (19)

De los agentes causales mencionados para los casos de sepsis tardía, el estafilococo coagulasa negativo es un ejemplo de cómo las diferencias en el sistema inmune entre adultos y neonatos, predisponen a estos últimos a desarrollar una infección sistémica. En el caso de los adultos, el estafilococo coagulasa negativo es un agente comensal, pero en neonatos es un agente causal de infección graves con secuelas importantes en el neurodesarrollo. (5)

f. Factores de Riesgo

Se han descrito distintos factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro de sepsis neonatal, existiendo además una diferencia entre los factores que predisponen a una infección temprana y una tardía. Entre los factores que ponen en riesgo a los recién nacidos de adquirir una infección temprana se puede mencionar: un parto prematuro antes de las 37 semanas, ya que los recién nacidos pretérmino poseen un sistema inmunológico deficiente debido a la ausencia de transferencia transplacentaria materna de IgG que tiene lugar durante el tercer trimestre de gestación. Asimismo, la inmadurez en el desarrollo de la piel y mucosas, además del requerimiento de procedimientos invasivos con mayor frecuencia, los pone en riesgo de adquirir infecciones. (13)

Todas aquellas situaciones en las que se dé una colonización materno-fetal, aumentan el riesgo de sepsis neonatal temprana, tales como ruptura prematura de membranas de más de 24 horas de evolución, fiebre materna durante el parto, infecciones de vías urinarias, corioamnionitis, presencia de meconio en líquido amniótico, y partos extrahospitalarios. Éste último se asocia a un riesgo de 39-49% de desarrollar sepsis neonatal, comparado al 20-25% de riesgo que se presenta cuando el parto es intrahospitalario. Por otro lado, enfermedades hipertensivas durante el embarazo y el parto también se asociaron significativamente con mortalidad, porque esta condición se acompaña de mayor riesgo de prematurez y de bajo peso al nacer. (12)

Se ha identificado la colonización materna por *Streptococo* beta hemolítico del grupo B como un factor de riesgo de sepsis neonatal con una incidencia del 1-2%. Estudios más recientes han determinado que alrededor del 15 al 25% de las mujeres embarazadas estarían colonizadas por el EGB. Otro factor de riesgo importante es la ruptura prematura de membranas, responsable de alrededor del 1% de los casos de sepsis neonatal, lo cual puede aumentar hasta el 5% si se asocia a signos y síntomas de corioamnionitis. (20)

Las infecciones de vías urinarias durante el tercer semestre son comunes especialmente en países en vías de desarrollo, y su contribución a los casos de sepsis neonatal es importante y significativo. El riesgo que existe, es el no ser diagnosticadas oportunamente y por lo tanto no ser tratadas de manera efectiva, prolongando el riesgo de diseminación de la infección. Muchas veces, además, el tratamiento utilizado es empírico, basado únicamente en resultados de pruebas rápidas y no en resultados de urocultivos, por lo que se corre el riesgo de administrar antibióticos que no sean efectivos contra el agente causal y por lo tanto no eliminen la infección de manera eficiente. En general, estas infecciones son causadas por gérmenes gramnegativos pertenecientes a la familia de enterobacterias y *Pseudomonas* con algunos grampositivos (*S. saprophyticus* y enterococos). (21)

Cabe mencionar que la nutrición en las primeras horas o días de vida se relaciona también con el riesgo de desarrollar sepsis, ya que, recién nacidos alimentados con leche de vaca previo al inicio de la enfermedad presentaron 3.7 veces mayor probabilidad de morir por sepsis que aquellos alimentados con leche materna. Esto puede estar relacionado a la carencia de factores únicos inmunológicos que posee la leche materna como IgA secretora, lactoferrina y enzimas como lisozimas y citoquinas. (22)

Por otro lado, la infección tardía se relaciona a todas aquellas condiciones que se presenten arriba de los 3 días de vida y que se relacionan a intervenciones invasivas prolongadas, como: prematurez, hospitalización prolongada, cirugía invasiva,

enfermedades concomitantes (respiratorias y cardiovasculares), y ventilación mecánica; encontrándose siempre en mayor riesgo aquellos neonatos con bajo peso al nacer y puntaje de APGAR bajo al nacer. (23)

g. Fisiopatología

Conociendo un poco sobre las generalidades y los factores que pueden predisponer a un recién nacido a padecer de sepsis, es importante conocer también la forma en que este cuadro infeccioso se desarrolla. Como es sabido, la sepsis produce una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida, producto de una respuesta anormal o exagerada por parte del huésped hacia un proceso infeccioso. (24) Un factor no modificable que vuelve a los recién nacidos más susceptibles de desarrollar un cuadro de sepsis es su edad y la inmadurez de su sistema inmune; donde además cabe mencionar que entre mayor sea la prematurez mayor será el riesgo de desarrollar una infección sistémica severa. (25)

Al inicio de la infección, se da una liberación masiva de citoquinas y otros mediadores inflamatorios que eventualmente producen una respuesta inmune exagerada y un daño endotelial directo que, por su lado, produce un aumento de la permeabilidad vascular, depresión miocárdica y un colapso cardiovascular; todo ello eventualmente culminará en un daño a órganos o incluso la falla orgánica. (24)

Las alteraciones de la coagulación también forman parte importante de los eventos infecciosos, en especial en sus etapas más avanzadas. La alteración de la cascada de la coagulación junto con aumento de expresión de factor tisular en neutrófilos y el endotelio y la inactivación de proteínas anticoagulantes, conduce a un estado de hipercoagulabilidad, que puede culminar en un tromboembolismo y en casos más graves, una coagulación intravascular diseminada. Al llegar a esta etapa avanzada, el pronóstico del recién nacido ha empeorado. (25)

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos de inmunidad del recién nacido, en especial aquel que nace pretérmino, son relativamente deficientes, y esto los vuelve aún más vulnerables frente a procesos infecciosos. Entre estas deficiencias

se puede mencionar el bajo porcentaje de neutrófilos en relación a los linfocitos circulantes, el cual es mínimo antes de las 32 semanas. Además, añadiendo a los bajos niveles, los neutrófilos se encuentran también deficientes y su actividad fagocítica no es igual de efectiva. (25)

h. Manifestaciones Clínicas

Uno de los principales desafíos en el manejo de la sepsis neonatal es la presentación clínica de dicha patología, ya que, en un inicio la presentación de este cuadro se acompaña de signos y síntomas inespecíficos que pueden retrasar el diagnóstico adecuado. Por lo que es de especial importancia saber identificar de manera temprana los signos y síntomas de una sepsis para iniciar el tratamiento empírico o hacer una referencia oportuna del paciente.

En ocasiones, la sepsis temprana en el recién nacido prematuro puede ser asintomática; mientras que, en los recién nacidos a término, se pueden presenciar signos y síntomas inespecíficos como: disminución de la actividad, hipotermia, fiebre, dificultad o rechazo de la alimentación, retención gástrica, regurgitación, taquicardia, taquipnea, apnea o signos de distres respiratorio. (26)

Tabla 1 Signos y Síntomas iniciales de infección en recién nacidos

	SINTOMAS
General	Fiebre, inestabilidad térmica, malestar general, pobre alimentación, edema
Gastrointestinal	Distensión abdominal, vómitos, diarrea, hepatomegalia.
Respiratorio	Apnea, disnea, taquipnea, retracciones costales, cianosis, aleteo nasal, quejido.
Renal	Oliguria
Cardiovascular	Palidez, piel moteada, frialdad distal, taquicardia, hipotensión, bradicardia
SNC	Irritabilidad, letargia, temblores, convulsiones, hiporreflexia, hipotonía, Reflejo de Moro anormal, respiraciones irregulares, fontanela abombada o tensa
Hematológico	Ictericia, esplenomegalia, palidez, petequias, purpura, sangrado

* International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005, Vol 6, N°1.

A medida avanza el cuadro infeccioso, se pueden presenciar otros signos y síntomas de gravedad como letargia, hipotonía, ictericia, e incluso manifestaciones de coagulopatía intravascular diseminada como petequias, equimosis o hemorragias (Tabla 1). Eventualmente, si no se actúa de manera oportuna, el recién nacido presentará signos y síntomas de choque séptico como taquicardia, pulsos periféricos débiles, llenado capilar prolongado, frialdad distal e hipotensión. (26)

Entre las manifestaciones clínicas que más se relacionan con un riesgo aumentado de morbimortalidad se mencionan la distensión abdominal y fontanela abombada. La letargia, trombocitopenia y distensión abdominal, fueron importantes predictores de muerte en neonatos con sepsis confirmada por hemocultivo. Mientras que, al momento, no se ha encontrado una asociación entre anemia, neutropenia, y glicemia sérica con el riesgo de mortalidad en neonatos sépticos. (12)

i. Diagnóstico

En el caso de la sepsis neonatal, las pruebas de laboratorio, cada una por sí sola, no son específicas ni sensibles para el diagnóstico de esta enfermedad. Una interpretación de varias pruebas de laboratorio en conjunto puede orientar el diagnóstico y ayudar a descartar o sustentar las dudas. Entre los exámenes de laboratorio que más se emplean, se encuentran los llamados reactantes de fase aguda o pruebas indirectas de sepsis.

Estos biomarcadores séricos en conjunto son útiles al momento de decidir el inicio de la terapia antimicrobiana empírica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se obtendrá siempre a partir de un hemocultivo positivo. Estos reactantes de fase aguda, son proteínas plasmáticas que se ven alteradas al cursar un cuadro de inflamación, la cual puede ser producto de diferentes mecanismos (infecciosos, neoplásicos, reumatológicos, traumáticos, entre otros.) (27)

Los cambios en su concentración plasmática se relacionan a un aumento en su síntesis hepática como resultado de una estimulación por parte de citosinas pro-

inflamatorias, sin embargo, aunque se puede evidenciar su elevación, no se puede determinar con exactitud la causa de la misma. Por lo que, ante una sospecha diagnóstica de un cuadro de sepsis, la valoración de una combinación de estas pruebas refuerza el diagnóstico a diferencia de cada una por sí sola. Al momento, la combinación perfecta de los diferentes parámetros de laboratorio aún no se ha establecido, al igual que los diferentes valores de corte en la etapa neonatal. (27) Sin embargo, no se debe olvidar que estas pruebas solo son una guía diagnóstica, ya que la confirmación se obtendrá de los resultados del hemocultivo.

Hemocultivo

Independientemente del momento de presentación de la infección, ya sea temprana o tardía, el estándar de oro para el diagnóstico de un cuadro de sepsis continúa siendo la identificación del microorganismo por hemocultivo. Sin embargo, cabe mencionar, que este método de diagnóstico posee varias limitaciones. Una de ellas es el tiempo que transcurre antes de obtener un resultado, ya que, dependiendo del método de cultivo utilizado, puede tardar más de 48 horas en reportarse el crecimiento de algún microorganismo, retrasando el inicio de la antibioticoterapia. (19)

Además, la cantidad de muestra necesaria es también un factor limitante, ya que con la obtención de 0.5-1ml de sangre, la sensibilidad de la muestra disminuye, ya que 60-70% de los neonatos con sepsis no presentan bacteriemia. Por lo que para poder asegurar que la prueba sigue siendo sensible, es necesario al menos 6ml de muestra sanguínea, algo que no es factible en los recién nacidos, especialmente en aquellos de bajo peso al nacer o prematuros. (19)

Finalmente, un hemocultivo negativo no excluye el diagnóstico de sepsis, ya que se ha visto en múltiples estudios, que el hemocultivo es negativo en alrededor del 50% de los casos de sepsis neonatal. Por lo que la ausencia de crecimiento de microorganismos no es suficiente para descartar un cuadro de sepsis en un neonato que presenta la clínica y alteración de parámetros de laboratorios como los biomarcadores. (28)

Un biomarcador es cualquier parámetro que al medirse provee información importante sobre el diagnóstico de una patología, en este caso de la sepsis neonatal. Para que un biomarcador sea de utilidad diagnóstica, es esencial que tenga un alto nivel de precisión para reconocer la presencia o ausencia de la infección en una etapa temprana, y que además brinde información sobre el progreso o evolución de la enfermedad. (29)

Proteína C Reactiva

Uno de estos biomarcadores, el cual ha sido utilizado ampliamente para los cuadros infecciosos no solo en neonatos sino también en pacientes pediátricos y adultos, es la Proteína C Reactiva (PCR). Este reactante de fase aguda, sintetizado en el hígado, es uno de los biomarcadores más utilizados y estudiados a nivel mundial. Su función como opsonina para neutrófilos y macrófagos, activa la cascada del complemento e induce la fagocitosis, y sus niveles pueden verse aumentados de 100 hasta 1000 veces en respuesta a una infección u otra condición inflamatoria. (30)

Su vida media en neonatos es de 21 horas, y puede tardar entre 10 a 12 horas en elevarse tras el inicio de un proceso infeccioso, por lo que no es de elección como biomarcador en la fase temprana de la infección. En un cuadro de sepsis, cuando se cuantifica su valor al menos 12 horas después del inicio del cuadro infeccioso, tiene una sensibilidad del 74-98% y una especificidad del 71-94%. Mientras que, si se mide de manera seriada al menos 24 a 48 horas después del inicio de la sintomatología, tanto la sensibilidad como la especificidad aumentan siendo del 82% y 96% respectivamente. (15)

La utilidad de la PCR como parámetro diagnóstico depende de los valores de corte que se asignen. Por ejemplo, en un estudio por Kordek et al, se demostró que la PCR era útil para el diagnóstico de sepsis con un valor de corte de 22.1 mg/L (18). Mientras que en el caso de Tessema y colaboradores, un valor de corte de 8.01 mg/L para una PCR tomada en el segundo día de la enfermedad fue significativo para

predecir o identificar un cuadro de sepsis en neonatos con hemocultivos negativo. (31)

Se ha estudiado que un nivel de PCR superior a 1mg/dL tiene una especificidad entre 41 y 98% y sensibilidad entre 70-93%. Asimismo, cabe mencionar, que los niveles de la PCR llegan a su pico más tarde durante la infección, por lo que se cree que su función radica más como confirmatorio de la infección o como evaluación de la respuesta al tratamiento, que como diagnóstico temprano de la sepsis. (32)

Asimismo, como se ha descrito en otros estudios, las mediciones seriadas de la PCR durante las primeras 24-48 horas del diagnóstico de sepsis poseen una alta sensibilidad y especificidad con 98% y 94% respectivamente. Por lo que esto apoya el uso de la PCR como una herramienta para dar seguimiento a la respuesta del paciente ante la terapia antimicrobiana y evaluar la necesidad de modificar, suspender o prolongar esta terapia. (33)

Se ha demostrado que la PCR, por su corta vida media, puede ser utilizado como un parámetro útil al momento de decidir si se debe finalizar la terapia con antibiótico o no. En un estudio por Jaswal y colaboradores se evidencio que el 87.5% de los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal que requirieron más de 7 días de antibiótico, reportaban hemocultivos positivos; sugiriendo que un hemocultivo positivo junto con la elevación de la PCR se asocia a una terapia con antibiótico prolongada. Sin embargo, al momento aún no existe evidencia que establezca la duración de los antibióticos posterior a los 7 días de tratamiento en el caso que la PCR continúe elevada, por lo que es importante determinar dicho corte para evitar el uso prolongado innecesario de los antibióticos y el riesgo de resistencia bacteriana. (34).

Sin embargo, deben mencionarse dentro de sus limitaciones la elevación en procesos inflamatorios no relacionados a una infección (por ejemplo: asfixia perinatal, administración de surfactante, convulsiones, entre otros). Además, al momento no existen rangos de corte establecidos para recién nacidos, lo cual puede

dificultar su interpretación, en especial cuando existe duda diagnóstica. Por lo que es necesario establecer rangos específicos para diferentes grupos etarios. (35)

Recuento Plaquetario

Otro elemento importante que considerar en el diagnóstico de la sepsis neonatal es el número y el volumen plaquetario. Las plaquetas participan en muchas funciones fisiológicas y patológicas, y su activación y consumo se puede ver alterado en pacientes críticamente enfermos, siendo indicativas de un mal pronóstico en dichos pacientes. Se ha identificado que un volumen plaquetario aumentado en las primeras horas post parto se relaciona con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y hemorragia intravascular. Además, un volumen plaquetario medio aumentado se relaciona con un pobre pronóstico en neonatos de menos de 32 semanas de edad gestacional ingresados en unidades de cuidados intensivos. (36)

Al momento, no se conoce con certeza la fisiopatología relacionada con la alteración plaquetaria en los cuadros de sepsis, sin embargo, se conoce que el número de plaquetas y su tamaño puede aumentar ante la presencia de inflamación y condiciones trombóticas del paciente. Las plaquetas “jóvenes” usualmente son más grandes, y su presencia es indicativa de que se está dando una mayor producción de estas en respuesta al consumo aumentado inducido por la respuesta inflamatoria. Por lo que, un aumento en el volumen plaquetario es reflejo de una condición proinflamatoria y pro-trombótica en el paciente, en quien además se puede esperar cambios procoagulantes como resultado de un estado de hipercoagulabilidad. Todo ello se resume en un mayor riesgo de muerte en el paciente con sepsis. (37)

Recuento Leucocitario

Otro dato importante obtenido a través del hemograma, es el conteo de glóbulos blancos, incluyendo conteo de neutrófilos y la relación entre inmaduros/maduros. Diferentes estudios han encontrado que un conteo total de glóbulos blancos mayor a 30,000 células/mm³ y menor a 5,000, se asocia a una sensibilidad del 41% y una

especificidad del 73%, demostrando una escasa utilidad de dicho examen para descartar sepsis. (38)

Sin embargo, el recuento de glóbulos blancos aún se sigue utilizando, sobre todo en estudios comparativos con otras pruebas diagnósticas como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral, la procalcitonina, la interleucina 6 entre otras. En un estudio por Caldas y colaboradores, se comparó el total de glóbulos blancos, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6, en pacientes con sepsis neonatal tardía; encontrando que la proteína C reactiva y el total de glóbulos blancos tuvieron mejor valor predictivo que los otros marcadores estudiados. (39)

Cabe mencionar que una variable importante a la hora de determinar los puntos de corte para cada elemento, total de blancos y /o neutrófilos, es la edad postnatal. Ya que, la mayoría de estudios investigativos no evalúan a neonatos que ingresan sépticos después de la semana de vida, siendo la mayoría de los parámetros de referencia obtenidos de recién nacidos con edad postnatal de 60 a 72 horas de vida. (40)

Los parámetros evaluados son neutropenia con un valor menor a $1750 \times \text{mm}^3$, una relación de neutrófilos inmaduro / maduros (IM) mayor a 0,2, el índice de neutrófilos inmaduros / totales (I/T) mayor a 0,16 y trombocitopenia con valor inferior a $150000 \times \text{mm}^3$. Con estos parámetros de corte, se encontró que se podía predecir un diagnóstico de sepsis con un valor predictivo aceptable. (41, 42)

Velocidad de Eritrosedimentación

La velocidad de Eritrosedimentación es una prueba sencilla y de bajo costo, que se ve alterada con la presencia de cuadros inflamatorios. Esta alteración proviene de la elevación de diversas proteínas plasmáticas durante los procesos inflamatorios que provocan un cambio en la carga de la superficie de los hematíes, los cuales tienden a sedimentar con mayor rapidez. Por lo que, a través de su medición, se puede valorar de manera indirecta la elevación de las diferentes proteínas de fase aguda. (43)

Sin embargo, dicha prueba no posee alta sensibilidad o especificidad, ya que un amplio número de patologías pueden elevar su valor, por lo que, por sí solo la VES no es una prueba de laboratorio confiable para el diagnóstico de sepsis neonatal. Entre los diagnósticos que pueden elevar esta prueba se encuentra la anemia, artritis, infecciones, lupus, linfoma, mieloma múltiple, entre otros. Asimismo, al igual que la PCR, al momento se carece de un valor determinado de corte para pacientes en edad pediátrica, siendo al momento aceptado como normal un valor <10-15mm/hr. (43)

Procalcitonina

Dentro de los biomarcadores de sepsis neonatal, cabe mencionar uno de gran importancia, la procalcitonina, una pre-hormona de la calcitonina secretada por las células C tiroideas. (44) Los niveles de este biomarcador comienzan a elevarse 2 – 4 días posterior al nacimiento ya sea por procesos fisiológicos o patológicos. Sin embargo, las infecciones bacterianas o fúngicas tienden a mostrar una elevación marcada de la PCT que puede ser detectada hasta dentro de las primeras 6 horas, alcanzando un pico a las 18-24 horas. Estos niveles se mantendrán elevados por aproximadamente 48 horas, lo que permite una ventana amplia para ser detectado mediante exámenes seriados a paciente ingresados por cuadros infecciosos. (45)

Al momento, se ha considerado que la PCT es un biomarcador más específico para identificar infecciones bacterianas en recién nacidos, y aunque al momento se utilizan distintos valores para interpretar el resultado como predictivo de sepsis, el valor de corte más utilizado y aceptado es >2.0 ng/mL, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 90%. (44)

Sin embargo, aunque de gran utilidad, al momento dicho examen no se encuentra disponible en hospitales públicos del país, limitando el diagnóstico oportuno y temprano de sepsis en neonatos. A pesar de esto, se debe tener en mente ya que se espera que en un futuro próximo se encuentre disponible.

j. Conclusión

Finalmente, debido a las altas tasas de mortalidad neonatal relacionadas a los cuadros de sepsis y otras infecciones bacterianas, existe una importante necesidad de saber identificar de manera temprana los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas de dicha patología para actuar de manera oportuna. Además, se recomienda el uso de biomarcadores y parámetros dentro de un hemograma que, aunque no específicos para la enfermedad, pueden ayudar a orientar al personal de salud sobre un posible cuadro de sepsis, especialmente cuando se correlacionan con factores de riesgo maternos y prenatales, además de las manifestaciones clínicas del paciente.

Los controles prenatales conforman una técnica útil y de bajo costo para la identificación de factores de riesgo infecciosos materno-fetales y el seguimiento de éstos. Es necesario educar a las mujeres embarazadas en la importancia de dichos controles, ya que se puede detectar, entre otros factores de riesgo, la colonización vaginal como las producidas por EGB a las 35 semanas de gestación, que posteriormente a la hora del parto representan un riesgo para el recién nacido.

El principal objetivo debe ser la prevención y el manejo adecuado de la embarazada con factores de riesgo materno-infantiles. Así como saber identificar los aquellos recién nacidos que están en mayor riesgo de desarrollar una infección temprana o tardía, para poder realizar una referencia pertinente y oportuna de aquellos pacientes que se encuentran en mayor riesgo de fallecer y el inicio oportuno de una terapia empírica orientada y eficaz que disminuya este riesgo de morbimortalidad.

IV. DISEÑO Y MÉTODOS

a. Tipo de Diseño

El estudio es de tipo observacional, analítico, transversal, con recolección retrospectiva de la información.

b. Descripción de la Población de Estudio

La población del presente estudio fueron los 276 pacientes en período neonatal ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal según el código CIE 10 P36.9 y O85, en el HNNBB durante el período comprendido entre 2016 – 2020.

i. Universo Finito

Los 2,663 recién nacidos (menores de 28 días) ingresados en UCIN, neonatos y otras unidades hospitalarias del HNNBB durante el período de 01 enero 2016 a 31 de diciembre 2020.

ii. Población

Los 276 neonatos ingresados en las diferentes áreas hospitalarias del HNNBB en el período de 01 enero 2016 a 31 de diciembre 2020, con los siguientes diagnósticos de sepsis neonatal al alta:

P36.9: Sepsis bacteriana del recién nacido

O85: Sepsis del recién nacido

iii. Muestra

Neonatos con diagnóstico final de Sepsis Bacteriana del Recién Nacido con los CIE.10 previamente mencionados, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple, ingresados en el HNNBB en el período de 01 enero 2016 a 31 de diciembre 2020.

c. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

1. Neonatos de ambos géneros, provenientes de los diferentes hospitales regionales o privados del país, que hayan sido ingresados en el HNNBB entre 01 de enero 2016 y 31 de diciembre 2020.
2. Todos aquellos recién nacidos ingresados en el HNNBB en el período de tiempo establecido, con diagnóstico de sepsis neonatal a quienes se les haya realizado toma de PCR, VES y Hemograma completo.
3. Neonatos ingresados por sospecha de sepsis neonatal en el HNNBB durante el tiempo establecido independiente de la edad materna y vía de parto.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes cuyos expedientes clínicos se encuentren incompletos (historia clínica incompleta, ausencia de exámenes de laboratorio y/o cultivos) durante su ingreso en el período de tiempo establecido.
2. Pacientes que hayan sido catalogados como sepsis nosocomial.
3. Recién nacido muy pre-término (<32 semanas) y prematuro extremo (<28 semanas) por el riesgo 4 veces mayor de padecer sepsis por inmadurez en su mecanismo de defensa.
4. Recién nacido con “muy bajo peso al nacer” (<1,499gr), ya que en ellos la sepsis neonatal se presenta en el 25% de los neonatos con dicho peso.

d. Método de Muestreo

El tipo de muestreo fue de tipo probabilístico, aleatorio simple, de acuerdo con los criterios de selección, dentro de lo cual, cualquier neonato con diagnóstico de sepsis que cumpla con los criterios de inclusión tuvo la misma oportunidad de ser seleccionado.

e. Cálculo del Tamaño de la Muestra

Se determinó mediante el Sistema de Morbimortalidad y Estadísticas Vitales (SIMMOW) del Ministerio de Salud, la incidencia de Sepsis Bacteriana del Recién Nacido (CIE.10 P 36.9), que incluye tanto sepsis temprana como tardía, en el HNNBB durante los últimos 5 años:

AÑO	Neonatos con Diagnóstico de Sepsis
2016	45
2017	60
2018	55
2019	62
2020	54
Total	276

Conociendo la totalidad de la población, 276 neonatos ingresados por sepsis en el HNNBB, se calculó el tamaño de la muestra mediante la fórmula para una población N finita ($N=276$), donde la *probabilidad de éxito* es igual a 0.5 ($p=0.5$), el *nivel de confianza* igual a 95% ($Z=1.96$), y un *margen de error* igual a 5% ($e= 0.05$). Obteniéndose un total de 160.8, por lo que el

tamaño de la muestra debió ser de **161 expedientes** para ser estadísticamente significativa.

$$n = \frac{N Z^2 \cdot p (1 - p)}{(N - 1)e^2 + Z^2 p(p - 1)}$$

$$n = \frac{(276) (1.96)^2 \cdot 0.5 (1 - 0.5)}{(276 - 1)0.05^2 + (1.96)^2 \cdot 0.5(0.5 - 1)}$$

$$n = \mathbf{160.8}$$

f. Método de Recolección de Datos

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes catalogados como sepsis neonatal. Se obtuvo el registro de los pacientes por medio de la Unidad Neonatal y el departamento de Epidemiología del HNNB; recolectando los datos según los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Una vez seleccionados los expedientes, se obtuvieron los datos epidemiológicos, las manifestaciones clínicas más comunes, los valores de las pruebas indirectas de sepsis, y el antecedente de factor de riesgo infeccioso al momento del parto a través de un instrumento elaborado en Google Forms, los cuales posteriormente fueron extrapolados a una matriz Excel para realizar el adecuado análisis de los datos.

El instrumento de recolección de datos será encontrado mediante el siguiente enlace de Google Forms:

<https://docs.google.com/forms/d/1YzzwD0IFigWLINE9AM31n9fELsKdJuW9UONRjFZoCJg/edit>

Para la revisión de expedientes, se llevó a cabo un total de 8 sesiones entre los meses de Julio y agosto, en las cuales se revisó aproximadamente un total de 20 expedientes por cada sesión.

g. Procesamiento de datos

Para el análisis de los datos, se realizó un estudio observacional analítico transversal. Se tomaron los datos obtenidos con el instrumento de recolección, y se extrapolaron a una matriz del programa Microsoft Office Excel 2023 (v. 16.78.3), y se procesaron los resultados en tablas de contingencia de 2x2, de lo cual se obtuvieron los gráficos correspondientes y se aplicó la Prueba Exacta de Fisher para obtener la significancia estadística. También se utilizaron medidas de tendencia

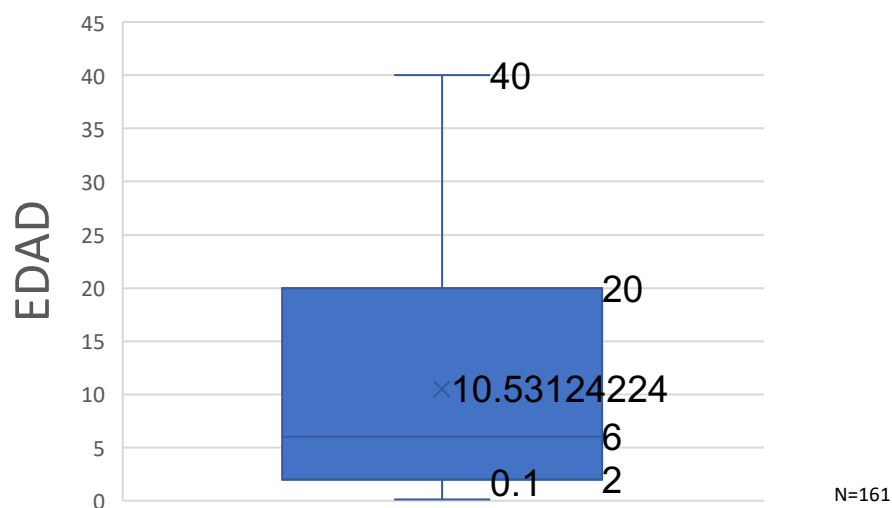
central para los resultados de las variables cuantitativas continuas, y valores de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas.

Con lo anterior se pretende evaluar la asociación entre la presencia de factores de riesgo infecciosos materno-fetales con el resultado de pruebas positivas en los neonatos ingresados por sepsis neonatal, identificando una relación significativa.

V. Presentación de Resultados

Objetivo Específico 1. Describir las características epidemiológicas de los recién nacidos ingresados en el HNNBB.

GRÁFICA 1. EDAD AL INGRESO DE PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL.



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

El **gráfico 1** representa la distribución por edades al momento del ingreso de los pacientes con sepsis neonatal. Observamos que el Q1 es 2 días, lo cual significa que el 25% de los pacientes al ingreso tenían menos de 2 días de vida, mientras que el Q3 es 20 días, por lo que un 25% de los pacientes tenían más de 20 días al momento del ingreso. Por lo tanto, el 50% de los pacientes se encontraban entre los 2 y 20 días de vida (RIC=18 días), con una media y mediana de 10 y 6 días

respectivamente. Se observa un valor máximo de edad de 40 días y un valor mínimo de 0.1 días (6 horas), sin valores atípicos.

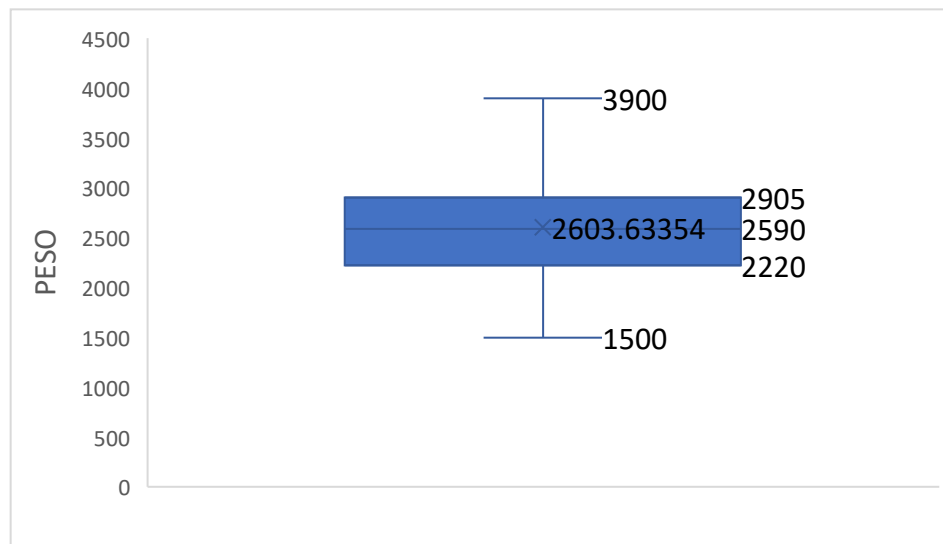
TABLA 1. SEXO DE PACIENTES QUE INGRESAN POR SEPSIS NEONATAL.

RECIEN NACIDOS	FRECUENCIA
FEMENINOS	95
MASCULINOS	66
TOTAL	161

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En la **tabla 2** se reporta el sexo de los pacientes ingresados, observando una mayor afectación en los del sexo femenino con 59.1%, mientras que el masculino representa el 40.9%.

GRÁFICA 2. PESO AL NACIMIENTO DE PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL



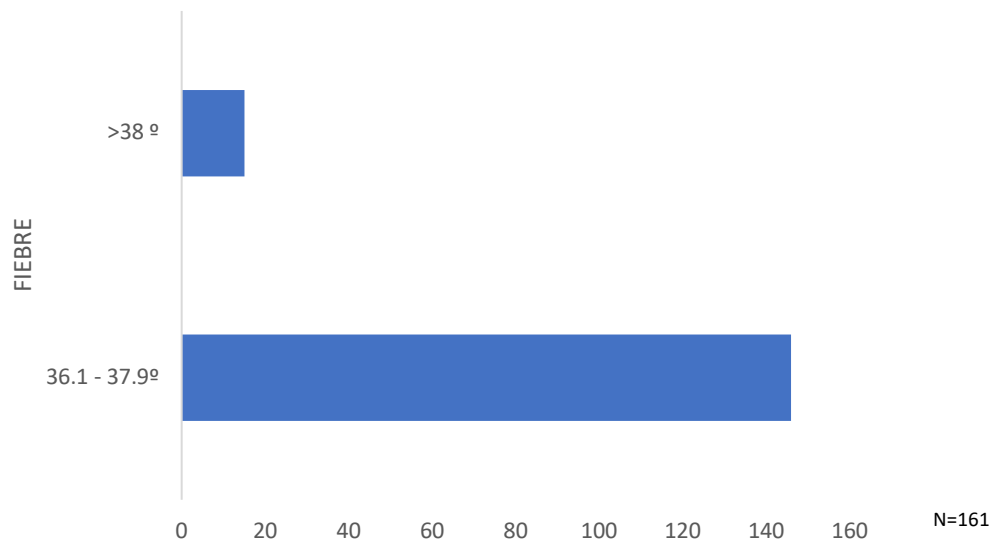
Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

El **gráfico 2** representa la distribución por peso al momento del ingreso de los pacientes con sepsis neonatal. Observamos que el Q1 es 2220 gr., lo cual significa que el 25% de los pacientes al ingreso tenían menos de 2220 gramos, mientras que

el Q3 es 2905 gramos, por lo que un 25% de los pacientes tenían más de este peso al momento del ingreso. Se observa el 50% de los pacientes tenían un peso entre 2220 y 2905 gramos (RIC= 685 gramos), con una media y mediana de 2603 y 2590 gramos respectivamente. Se observa un valor máximo de 3900 gramos, y un mínimo de 1500 gramos. No se reportan valores atípicos.

Objetivo Específico 2. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes ingresados por sepsis neonatal.

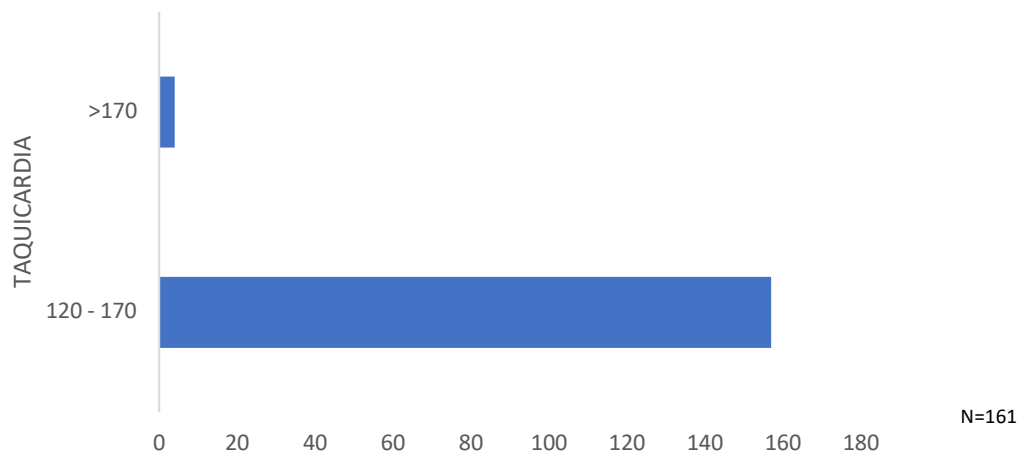
GRÁFICA 3. FIEBRE EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL.



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En el **gráfico 3** se observa los pacientes que presentaron fiebre al momento del ingreso, siendo únicamente un total de 9.8%, mientras que el mayor porcentaje de 90.1% no presentó fiebre al momento del ingreso.

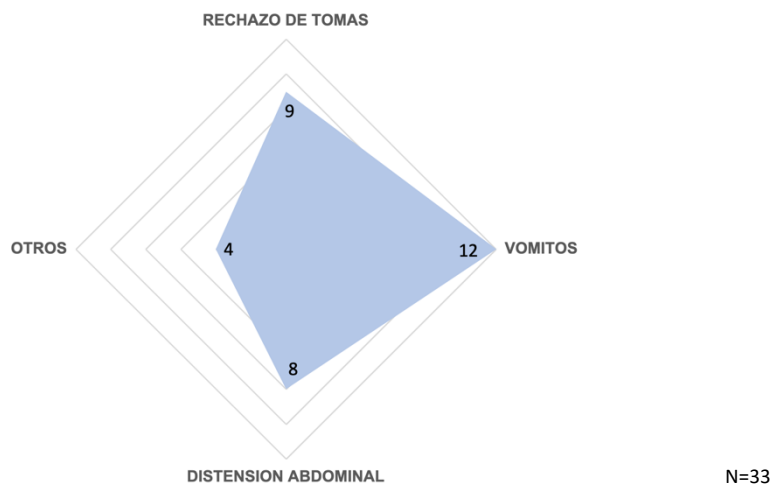
GRÁFICA 4. TAQUICARDIA EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL.



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En el **gráfico 4** se observa los pacientes que presentaron taquicardia al momento del ingreso. Del total de pacientes evaluados, un 97.5% no presentó taquicardia al momento del ingreso, mientras que el 2.5% presentó frecuencia cardíaca mayor a 170 latidos por minuto.

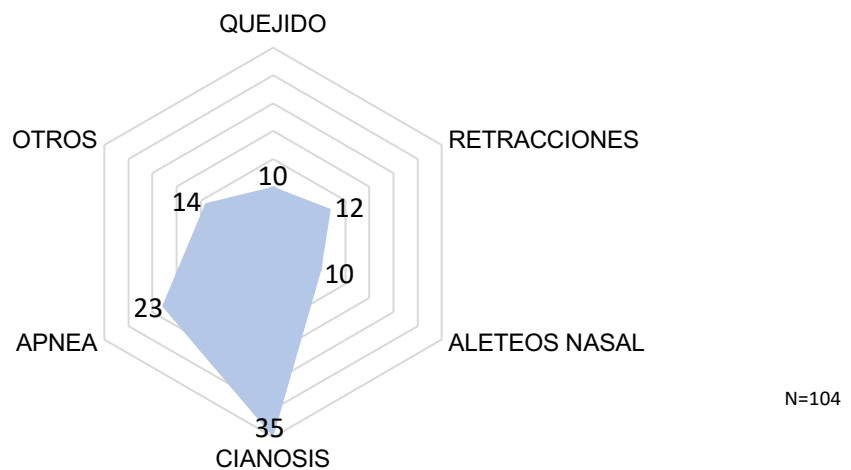
GRÁFICA 5. MANIFESTACIONES DIGESTIVAS EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En el **gráfico 5** se reportan las manifestaciones digestivas, siendo la más frecuente los vómitos con un 7.4%, seguido de rechazo a la alimentación y distensión abdominal con 5.5 y 4.9% respectivamente. Cabe mencionar que un 2.4% de pacientes presentaron otros síntomas, siendo el más frecuente la diarrea.

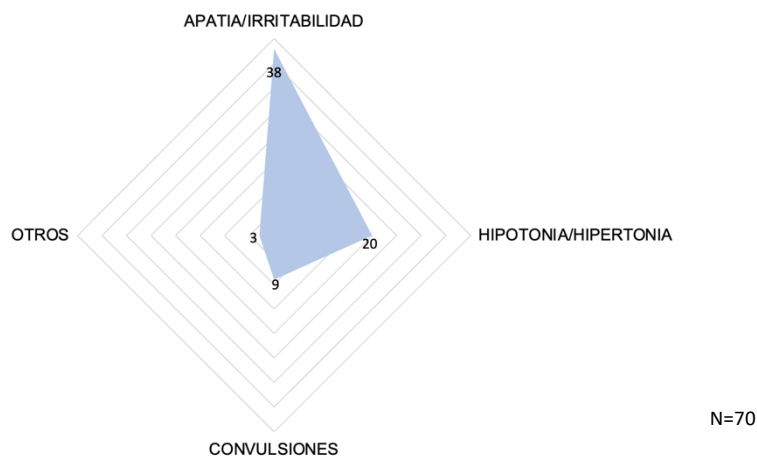
GRÁFICA 6. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En el **gráfico 6** se reportan las manifestaciones neurológicas, siendo la más frecuente la cianosis con un 21.6%, seguido de apnea con un 14.8%, y en menor porcentaje el aleteo nasal y quejido, ambos con 6.2%.

GRÁFICA 7. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En el **gráfico 7** se reporta un predominio de casos de apatía e irritabilidad con un 23.4%, de ellos lo más común fue la irritabilidad y llanto incontrolable. Le sigue en frecuencia la hipotonía con un 12.3%. Un 1.8% reportaron otras manifestaciones, siendo la más común el deterioro neurológico que requirió la ventilación invasiva.

Objetivo Específico 3. Enumerar los factores de riesgo infecciosos materno-fetales en recién nacidos con sepsis neonatal

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO INFECCIOSOS MATERNO-FETALES EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL.

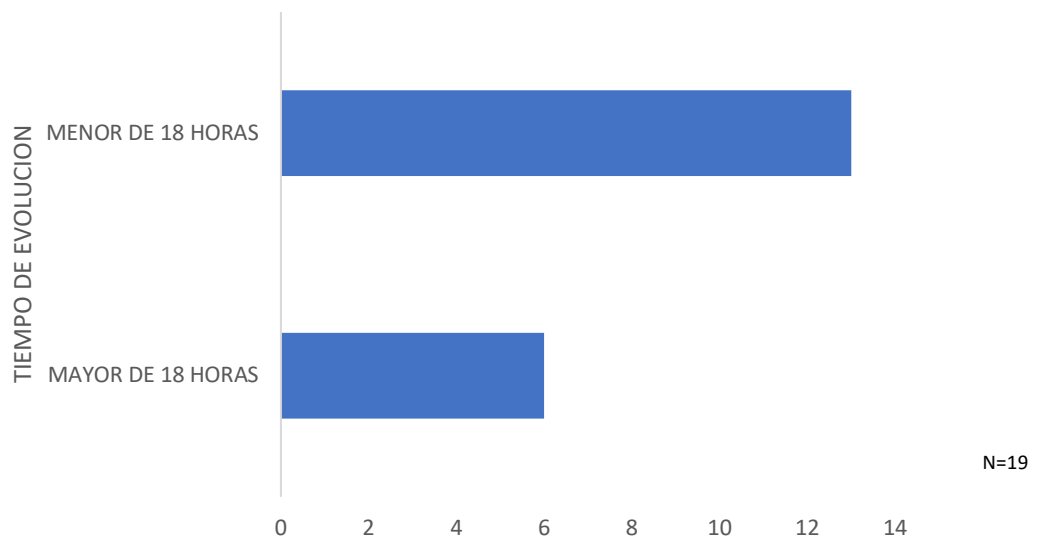
Factor de riesgo infeccioso	Frecuencia
Infección de vías urinarias	28
Vaginitis	11
Ruptura prematura de membranas	19
TOTAL	58

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

La **tabla 2** resume el total de pacientes con madres con antecedente de factores infecciosos. En la recopilación de datos, predominaron tres factores infecciosos:

Infección de vías urinarias, vaginitis, y ruptura prematura de membranas. De los tres factores, el más común al momento del parto fue la infección de vías urinarias con una frecuencia de 28 (17%), seguido de ruptura prematura de membranas (11.8%), y en último lugar los casos de vaginitis (6.8%), para un total de 58 pacientes (36%) con antecedente de exposición a factor de riesgo infeccioso.

GRÁFICA 8. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANA EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL



Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En la **gráfica 8** se observa el tiempo de evolución en las madres que presentaron ruptura prematura de membrana. Del total, el mayor porcentaje presentó una ruptura menor a 18 horas de evolución (68.4%), y el resto tuvo un tiempo de evolución mayor de 28 horas (31.6%).

Objetivo Específico 4. Establecer la relación existente entre los resultados de pruebas indirectas con el diagnóstico de sepsis neonatal.

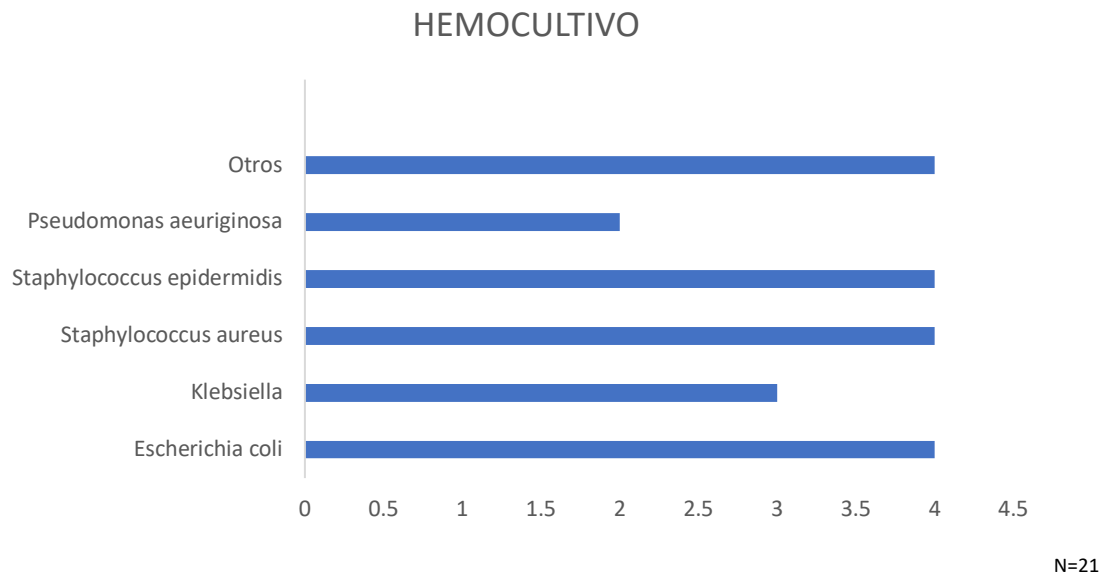
de pacientes ingresó con un recuento leucocitario dentro de los rangos normales, mientras que el 14.9% presentó leucocitosis y el 8.6% leucopenia.

Para el análisis del conteo total de neutrófilos, se hizo la misma clasificación por edades, encontrando que el 79.5% presentaron valores normales de neutrófilos. El resto de pacientes presentaron neutrofilia en un 14.2% y neutropenia en un 5.5%.

En el recuento plaquetario, el mayor porcentaje de pacientes ingresaron con un valor dentro del rango normal (80.7%).

Finalmente, relacionado al hemocultivo de ingreso de los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal, únicamente un 13% tuvo un reporte positivo al quinto día de incubación.

GRÁFICA 9. RESULTADO DE HEMOCULTIVO EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL.

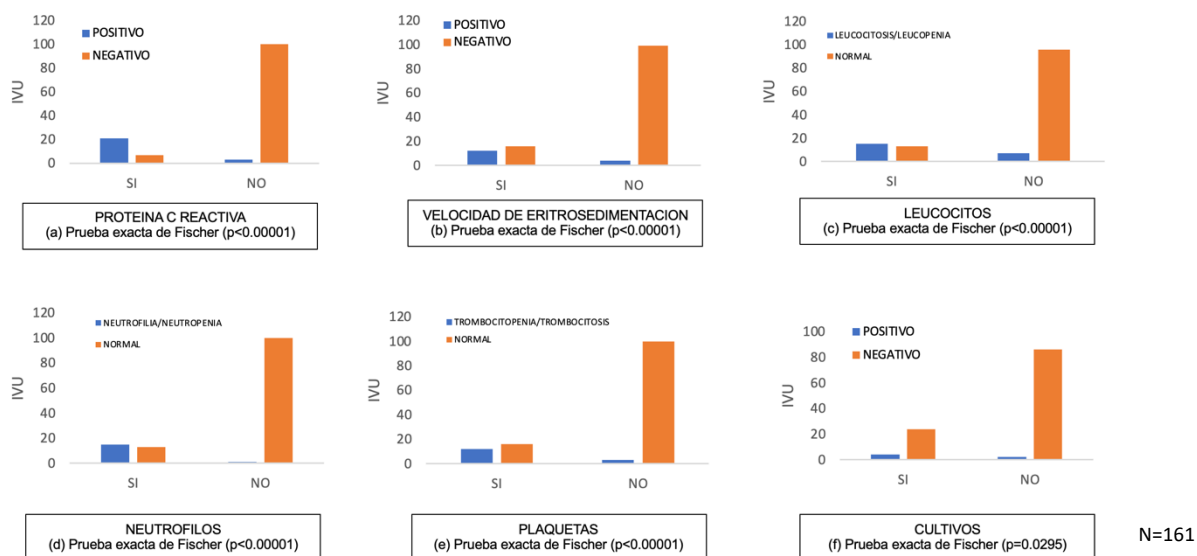


Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En la **gráfica 9** se observa la frecuencia de los diferentes agentes microbiológicos reportados en los cultivos positivos de los pacientes ingresados. Tanto *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, y *Staphylococcus epidermidis* tuvieron la misma frecuencia, representando cada uno el 19% del total de hemocultivos positivos.

Objetivo Específico 5. Relacionar los factores de riesgo infecciosos materno-fetales predisponentes al momento del parto con los resultados de las pruebas indirectas de sepsis.

GRÁFICA 10. ASOCIACIÓN DEL FACTOR DE RIESGO INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS CON LAS PRUEBAS INDIRECTAS EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL.

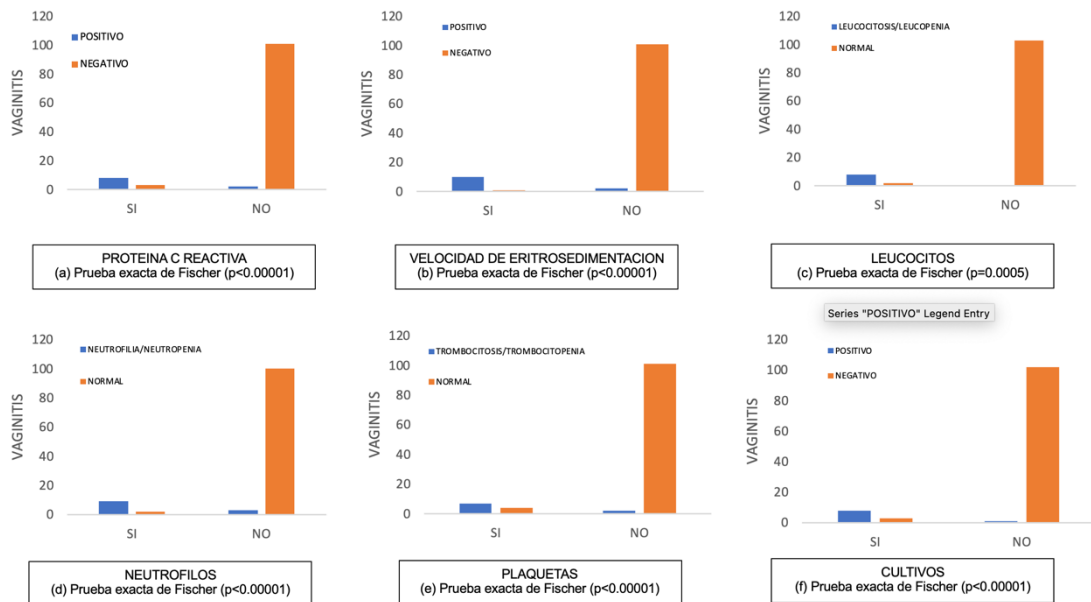


Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En la **gráfica 10** se observan los resultados graficados de la asociación entre las variables en estudio. Se inició realizando una tabla de contingencia de 2x2 para el factor de riesgo Infección de vías urinarias y cada una de las 6 pruebas indirectas de sepsis, posteriormente se graficaron para un mejor análisis de los datos. Una vez obtenidas las tablas de contingencia, se utilizó la prueba exacta de Fisher como prueba de significación estadística, ya que el tamaño de algunas muestras en las tablas de contingencia era reducido (<5 efectivos). Se observa que al asociar la variable Infección de Vías Urinarias con las diferentes pruebas indirectas, se obtiene en todas ellas un p significativa (p<0.05). Interpretando dicho resultado como estadísticamente significativo, es decir, que la presencia de infección de vías urinarias se asocia significativamente con la presencia de pruebas indirectas

positivas en los pacientes con sepsis neonatal. Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula.

GRÁFICA 11. ASOCIACIÓN DEL FACTOR DE RIESGO VAGINITIS CON LAS PRUEBAS INDIRECTAS EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS NEONATAL.

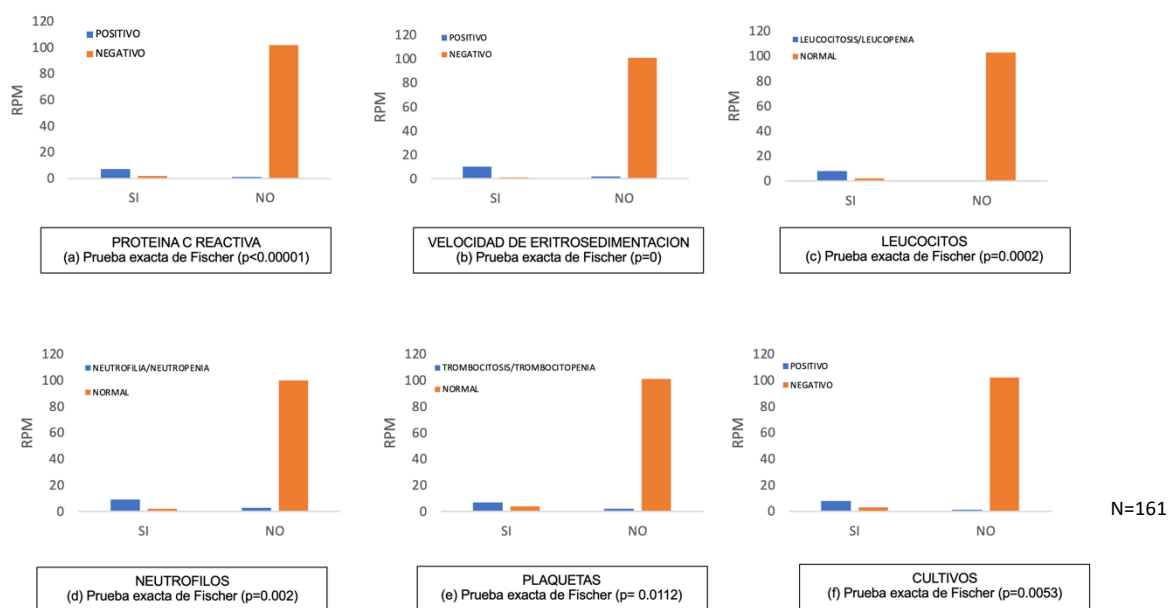


N=161

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"

En la **gráfica 11** se observan los resultados graficados de la asociación entre Vaginitis y las 6 diferentes pruebas indirectas de sepsis. Se realizó el mismo estudio analítico para obtener los valores de p. Se puede observar, en los 6 casos, la p obtenida fue < 0.05 , es decir se rechaza la hipótesis nula, y se puede interpretar que la presencia de vaginitis está asociada a las pruebas de sepsis positivas.

GRÁFICA 12. ASOCIACIÓN DEL FACTOR DE RIESGO RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS CON LAS PRUEBAS INDIRECTAS EN PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS.



En la **gráfica 12** se observan los resultados graficados de la asociación entre Ruptura Prematura de Membranas y las 6 diferentes pruebas indirectas de sepsis. Se realizó el mismo estudio analítico para obtener los valores de p. Se puede observar, en los 6 casos, la p obtenida fue <0.05 , es decir se rechaza la hipótesis nula, y se puede interpretar que la presencia de ruptura prematura de membranas está asociada a las pruebas de sepsis positivas.

VI. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una condición médica que resulta de la invasión y multiplicación de microorganismos en el flujo sanguíneo del recién nacido, durante los primeros 28 días de vida. A pesar de los avances en terapia antimicrobiana, medidas de soporte y conocimiento sobre los factores de riesgo infecciosos, la sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad. Hasta el día de hoy, representa un desafío para los servicios de neonatología a nivel mundial, siendo responsable de un 15% de las muertes neonatales. (46)

La unidad de neonatología del Hospital de Niños Benjamín Bloom no es la excepción a estas estadísticas. De un total de 2663 pacientes ingresados en los 5 años de estudio abarcados en esta investigación, un 10% correspondió a ingresos por sepsis neonatal. Estadística que se asemeja a lo reportado en otros hospitales a nivel mundial, como es el caso reportado por investigadores del Hospital de Guayaquil, Ecuador, con un 8% de ingresos correspondiendo a pacientes con sepsis neonatal. (46)

Con respecto a las características demográficas, se encontró una prevalencia de casos de sepsis en pacientes de sexo femenino, en comparación a masculinos, con 59.1% y 40.9% respectivamente. Este dato difiere de lo encontrado en un hospital de Cartagena, Colombia, donde los autores encontraron una asociación entre la incidencia de sepsis neonatal y sexo masculino. (47) De la misma forma, Ferrer y colaboradores en un hospital de Cuba, encontraron una asociación significativa entre sepsis y sexo masculino, con una prevalencia de masculinos del 63.3%, con un OR de 1.82 en relación con el 36.7% del sexo femenino. (48)

El peso al nacer también se ha identificado como un factor biológico asociado a la morbilidad neonatal, ya que en la literatura se estima que la morbimortalidad es 14 veces mayor en los neonatos de bajo peso al nacer (<2500 gr). (49) En este estudio, se encontró una tendencia similar, con un mayor porcentaje de afectados con peso entre 2,220 y 2,905 gramos, con una media de 2,603 gramos; valores que concuerdan con lo encontrado por Franco, et al. (50)

Con respecto a las manifestaciones clínicas, cabe mencionar que la sintomatología en los neonatos con sepsis propone un desafío en las unidades de cuidados neonatales al momento del diagnóstico, ya que la sintomatología es variada e inespecífica. En algunas ocasiones, los pacientes se presentan asintomáticos, lo cual dificulta aún más el diagnóstico ya que las pruebas indirectas pueden verse alteradas por otras condiciones distintas a la sepsis.

Sin embargo, lo encontrado en este trabajo se asemeja a lo reportado por Sola y colaboradores, en el consenso Ibero Americano de la Sociedad de Neonatología, en el cual describen una prevalencia de sintomatología respiratoria al inicio del cuadro de sepsis, siendo la apnea la de mayor prevalencia con 54.8%. En este estudio se encontró una prevalencia de manifestaciones respiratorias, con la apnea en segundo lugar con 14.8%, y la cianosis como la manifestación más común con 21.6%. Se encontró además un bajo porcentaje de pacientes que debutaron con inestabilidad térmica (9.8%), valor que concuerda con el 10.8% de incidencia de fiebre en pacientes con sepsis, encontrado por Sola y colaboradores. (51)

Además de las manifestaciones clínicas, las pruebas de laboratorio constituyen un pilar importante en el diagnóstico de sepsis, ya que en los casos de pacientes asintomáticos o con sintomatología inespecífica, las pruebas pueden ayudar en la orientación diagnóstica. Una de las pruebas más estudiadas es la Proteína C Reactiva, una de las variables incluidas en este estudio. Se encontró que el 42% de los pacientes ingresados por sepsis presentó alteración de la PCR, con un valor mayor a 1mg/dL al momento del ingreso.

La literatura describe que la PCR presenta mayor sensibilidad y especificidad como marcador de sepsis neonatal en comparación al conteo total de neutrófilos. (52) Lo cual concuerda con lo encontrado en este trabajo, ya que, del total de pacientes con sepsis, únicamente el 14.2% presentó neutrofilia o neutropenia al momento del ingreso.

Se evaluó también la alteración de pruebas como la velocidad de eritrosedimentación, encontrándose positiva en un 28.5%, es decir en menor porcentaje que la PCR. El recuento leucocitario y de plaquetas mostraron una tendencia similar al recuento de neutrófilos, viéndose alterados en un 14.9 y 19.3% respectivamente. Finalmente, en cuanto a los hemocultivos al momento del ingreso, la tendencia encontrada es menor a la reportada en otros estudios, como el realizado por Kayange y colaboradores en un hospital de Tanzania. Los autores encontraron una prevalencia de cultivos positivos del 47.1% en pacientes con

diagnóstico de sepsis (53), mientras que, en este estudio, el porcentaje de cultivos positivos era únicamente de 13.04%. Sin embargo, se ha establecido que un hemocultivo negativo al momento del ingreso no descarta la posibilidad de sepsis, ya que estos pueden estar negativos hasta en un 50%, aún en presencia de infección. (54)

Asimismo, en el manejo y abordaje de un paciente con sepsis, la clínica y las pruebas de laboratorio no son los únicos elementos a considerar. Un aspecto importante que debe tomarse en cuenta, es la historia de factores infecciosos materno-fetales al momento del parto que puedan poner en riesgo al recién nacido de presentar una infección en el período neonatal. De los diferentes factores de riesgo descritos, tres fueron identificados en los 161 pacientes evaluados en este estudio. De estos factores, el más común fue la infección de vía urinarias (17.3%), seguido de la ruptura prematura de membranas (11.8%), y en último lugar la vaginitis (5.5%).

Un estudio analítico de casos y controles por Ferrer, identificó los posibles factores de riesgo infecciosos en neonatos, encontrando que, neonatos hijos de madres con ruptura prematura de membranas con tiempo de evolución mayor a 18 horas, tenían un riesgo 10 veces mayor de padecer sepsis en comparación con aquellos que no presentan antecedente de RPM. (48) Por el contrario, en este estudio, se encontró una mayor prevalencia de sepsis en pacientes con ruptura de membranas con menos de 18 horas de evolución (68.4%).

La mayor prevalencia encontrada en este estudio de infección de vías urinarias y pacientes con sepsis neonatal, concuerda con los datos reportados por diferentes autores. Ferrer reportó una prevalencia de 66.9% de madres con IVU en el tercer trimestre y pacientes con sepsis confirmada. (48) Al igual que Lona Reyes, et al, quienes determinaron que el riesgo de sepsis se triplicó en neonatos hijos de madres con IVU. (55) Esto conlleva a un mayor riesgo de infección en el neonato al facilitar la contaminación del canal de parto y la exposición del recién nacido a dichas bacterias. Por lo que, es de esperar que entre los agentes infecciosos

aislados con mayor frecuencia se encuentre la *Escherichia coli* con una prevalencia de 19% en este estudio, similar a lo reportado por Stoll, et al, con 26% de casos por *E. coli* identificados en un total de 235 neonatos. (56)

Finalmente, con el presente estudio, se pretendía realizar una asociación entre la presencia de factores de riesgo infecciosos y las pruebas indirectas positivas al momento del ingreso, para determinar una relación estadística entre estas variables. Se observó una relación significativa para los factores de riesgo infecciosos materno-fetales y las pruebas indirectas de sepsis. Es decir, la presencia de infección de vías urinarias, vaginitis y ruptura prematura de membranas, está estadísticamente asociado a la presencia de pruebas indirectas de sepsis positivas al momento del ingreso, con una $p < 0.05$.

Similar a lo encontrado por Gómez, *et al*, la infección de vías urinarias mostró una mayor significancia estadística en relación al diagnóstico positivo de sepsis con una ($p < 0.00001$). En segundo lugar, destacaba la ruptura prematura de membranas, con una significancia estadística similar a la encontrada Gómez y colaboradores ($p = 0.0002$). (47)

Cabe mencionar, que, al asociar los diferentes factores de riesgo con las seis diferentes pruebas indirectas de sepsis, la prueba que mostro mayor significancia estadística, independientemente del factor de riesgo infeccioso, fue la proteína C reactiva ($p < 0.00001$). Lo cual va de acuerdo a la literatura, que cataloga esta prueba como un marcador diagnóstico de sepsis de elección, además de ayudar en el seguimiento y respuesta al tratamiento.

VII. CONCLUSIONES

1. De los pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal en el período estudiado, los más afectados fueron los que se encontraban entre 2 y 20 días de edad.

2. En cuanto a las pruebas indirectas de sepsis, los resultados fueron en su mayoría negativos al momento del ingreso. Sin embargo, de estos, los resultados positivos se presentaron en mayor porcentaje en aquellos pacientes con algún factor de riesgo infecciosos identificado.
3. De los factores de riesgo identificados, el más predominante fue la infección de vías urinarias al momento del parto, y en menor proporción la vaginitis.
4. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo infeccioso y las pruebas indirectas como indicadores de sepsis neonatal en los recién nacidos.
5. De las seis pruebas diagnósticas, la que mostro mayor significancia al relacionarla con los tres factores de riesgo infecciosos identificados fue la Proteína C Reactiva ($p < 0.0001$).

VIII. RECOMENDACIONES

1. A los médicos, como parte del estudio de un paciente con sospecha de sepsis neonatal, temprana o tardía, indicar y asegurar la toma de Proteína C reactiva, ya que esta prueba muestra alteraciones significativamente importantes cuando hay presencia de un factor de riesgo infeccioso.
2. Al Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, contar con una mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas de mayor precisión, como el uso de pruebas de biología molecular en el diagnóstico de sepsis neonatal.

IX. REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud. Mortalidad en Niños menores de 5 años en El Salvador. Ministerio de Salud 2017.
2. Puthattayil B, Bhat V, Narasimha B, Arun T, Joseph N. Risk factores and Predictors of Mortality in Culture Proven Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr* 2012, 79(3): 358-361.
3. Ozmeral I, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2020; 54(2): 142-158.
4. Shane A, Sánchez P, Stoll B. Neonatal Sepsis. *Lancet* 2017; 390: 1770-80.
5. Molloy E, Wynn J, Bliss J, Koenig J, Keij F, McGovern M, et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatric Research* 2020; 88: 2-4.
6. Hashem H, Abdel R, Masry S, Mokhtar A, Abdelaal N. The utility of neutrophil CD64 and presepsin as diagnostic, prognostic, and monitoring biomarkers in neonatal sepsis. *International Journal of Microbiology* 2020; 1: 1-13.
7. Iroh P, Bendel C. Diagnostic for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatric research* 2017; 82(4): 574-83.
8. Wynn J. Defining Neonatal Sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28(2): 135-40.
9. Guías clínicas de atención al recién nacido. Ministerio de Salud. El Salvador. 2013.
10. Fleischman C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2021; 0: 1-8.
11. Mussap M. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation. *J Matern Fetal neonatal Med* 2012; 25(4): 32-4.
12. Motiram R, Gajimwar V, Bhongade S. Predictors of mortality in outborns with neonatal sepsis: A prospective observational study. *Niger Postgrad Med J* 2019, 26: 216-22.
13. Palatnik A, Liu L, Lee A, Yee L. Predictors of early onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation. *Journal of Perinatology* 2019; 39: 945-955.
14. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. *Pediatrics and Neonatology* 2016; 57: 265-273.
15. Bhandari V. effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2014, 1-12.

16. Lopez-Sastre J, Coto G, Fernandez B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000; 28(4): 309-15.
17. Gamez Y, Barroso O, Legrá R, Legrá J. Etiología de infecciones bacterianas más frecuentes del neonato: Bronconeumonias connatales y postnatales. Revista información científica 2012; 74(2).
18. Colomer B, López J, Coto G, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del Recién Nacido. Asociación Española de Pediatría 2008: 189-206
19. Shah B, Padbury J. Neonatal Sepsis: An old problem with new insights. Virulence 2014; 5(1): 170-178.
20. Cruz M, Doren A, Tapia J, Abarzua F. Sepsis neonatal por *Streptococcus* Grupo B. Rev Chil Pediatr 2008; 79(5): 462-470.
21. Burga-Montoya G, Luna C, Correa L. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. Rev Fac Med Hum 2019; 29(3)
22. Singh P, Arora A, Strand T, Sommerfelt H, Lodha R, Kumar S, et al. Predictors of death in infants with probable serious bacterial infection. Pediatric Research 2018; 83 (4): 784-790.
23. Jatsho J, Nishizawa Y, Pelzom D, Sharma R. Clinical and bacteriological profile of neonatal sepsis: A prospective hospital-based study. International Journal of Pediatrics 2020; Volume 2020: 1-9.
24. Li Z, Huang B, Yi W, Wang F, Wei S, Yan H, et al. Identification of potential early diagnostic biomarkers of sepsis. Journal of Inflammation Research 2021; 1(14): 621-631.
25. Cortés J, Fernández L, Beltrán E, Narváez C, Fonseca C. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. Medicas UIS 2019; 32(3)
26. Fajardo G, Flores R, Cárcamo G. Caracterización general de sepsis neonatal temprana. Rev Fac Cienc Med 2017; 28-35.
27. Urquizo G, Coarite R, Chacón P. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. Rev Med La Paz 2019; 25(2).
28. Du J, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic utility of Neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. PLoS ONE 2014; 9(7): 1-7.

29. Lin G, Küng E, Smajlhodzic M, Domazet S, Friedl H, Angerer J. Directed transport of CRP across in vitro models of the blood-saliva barrier strengthens the feasibility of salivary CRP as a biomarker for neonatal sepsis. *Pharmaceutics* 2021; 13: 256.
30. Hincu M, Zonda G, Stanciu G, Nemescu D, Paduraru L. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis. *Children* 2020; 7(309): 1-25.
31. Kordek A, Loniewska B, Podraza W, Nikodemski T, Rudnicki J. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus c-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine* 2014; 68: 1516-1523.
32. Tessema B, Lippman N, Willenberg A, Knüpfer M, Sack U, König B. The diagnostic performance of Interleukin-6 and C-reactive protein for early identification of neonatal sepsis. *Diagnostics* 2020; 10(978): 1-12.
33. Hedegaard S, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. *Infect Dis* 2015; 47(3): 117-24.
34. Jaswal R, Kaushal R, Goel A, Pathania K. Role of C Reactive Protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia. *Indian Pediatrics* 2003; 40:880-883.
35. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 451 (Pt A): 46-64.
36. Fattah M, Omer A, Manlulu A, Ahmed A, Aljada A, Saleh A, et al. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of natural science, biology and medicine* 2017; 8(1): 32-39.
37. Go H, Ohto H, Nollet K, Takano S, Kashiwabara N, Chishiki M, et al. Using platelet parameters to anticipate morbidity and mortality among preterm neonates: a prospective study. *Frontiers in Pediatrics* 2020; 8(90): 1-8
38. Shaaban H, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2018; DOI: 10.1080/14767058.2018.1488161
39. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:430-34.

40. Caldas JP, Marba ST, Blotta MH, Calil R, Morais SS, Oliveira RT. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84;536-42.
41. Goldsmith JP, Karotkin EH. Ed Ventilación asistida neonatal. Bogota: Distribuna; 2005.
42. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungus sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):638-80
43. Ramsay E, Lerman M. How to use erythrocyte sedimentation rate in pediatrics. *Archives of disease in childhood – education and practice* 2015; 100: 30-6.
44. Çelik HT, Portakai O, Yigit S, et al. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int* 2016; 58(2): 119-25.
45. Gilfillan M, Bhandari V. Neonatal Sepsis biomarkers: where are we now?. *Research and Reports in Neonatology* 2019; 9 : 9-20.
46. Domínguez L, Coello D, Ureta J, Alvear A, Miranda M. Revisión bibliográfica: sepsis neonatal provocado por infección de vías urinarias maternas, revisión de protocolos. *Brazilian Journal of Health review* 2023; 6(4): 18713-25.
47. Gómez J, González S. Asociación de factores obstétricos y neonatales con casos de sepsis neonatal temprana. Cartagena, Colombia. *Revista Habanera de Ciencias Medicas* 2018; 17(5): 750-763.
48. Ferrer R, Montero A, Pérez M, Rutan M, Escalona T. Factores de riesgo materno y neonatal en la infección probada de inicio precoz en pretérminos. *Multimed* 2020; 24(5).
49. Méndez A, Aríz O, Guerra J, Pérez Y, Darías A. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal: Estudio de tres años. *Acta Médica del Centro* 2019; 13(1). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/931>
50. Franco A, Aliño S, Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Pediatr* 2010; 82(4): 52-61.
51. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J. Suspected neonatal sepsis: Tenth clinical consensus of the Ibero-American society of Neonatology. *Neo Reviews* 2020; 21(8): e505 – 534.
52. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. *Pediatrics and Neonatology* 2015; 1-9.

53. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya D, Jeremiah S. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatrics* 2010; 10(39).
54. Klingenberg C, Kornelisse R, Bunocore G, Maier R, Stocker M. Culture negative early onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr* 2018; 6:285.
55. Lona reyes J, Verdugo M, Pérez R, Molina J, Ascencio E. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una unidad de terapia intensiva neonatal. *Arch Argent pediatr* 2015; 113(4): 317-323.
56. Stoll B, Hansen N, Sánchez P, Faiz R, Poindexter B. Early onset neonatal sepsis: The Burden of Group B streptococcal and E. Coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127(5): 817-826.

X. ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos en Google Forms

The image shows a screenshot of a Google Form. At the top left, there is a purple tab that says "Section 1 of 6". The main title of the form is "Sepsis Neonatal en el HNNBB de Enero-2016 a Diciembre 2020". Below the title is a description: "Instrumento de recolección de datos de expedientes clínicos de neonatos ingresados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom con el diagnóstico de Sepsis Neonatal en el período entre Enero 2016 a Diciembre 2020." The first question is "Código Alfanumérico del Recién Nacido", which is a short answer text question.

Section 1 of 6

Sepsis Neonatal en el HNNBB de Enero-2016 a Diciembre 2020

Instrumento de recolección de datos de expedientes clínicos de neonatos ingresados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom con el diagnóstico de Sepsis Neonatal en el período entre Enero 2016 a Diciembre 2020.

Código Alfanumérico del Recién Nacido

Short answer text

Antecedentes Neonatales

Fecha de Nacimiento

Your answer _____

Edad (días u horas)

Your answer _____

Sexo

- Masculino
- Femenino

Hospital de Nacimiento

Your answer _____

Parto

- Vaginal
- Cesárea

APGAR al primer minuto

- 0 - 3 puntos
- 4 - 6 puntos
- 7 - 10 puntos

APGAR al quinto minuto

- 0 - 3 puntos
- 4 - 6 puntos
- 7 - 10 puntos

Edad Gestacional por Ballard

- Menor de 36 semanas
- 36 - 40 Semanas
- Mayor de 40 Semanas

Peso

- Menor de 2500 gramos
- 2500 - 3000 gramos
- 3001 - 3500 gramos
- 3501 - 4000 gramos
- Mayor de 4000 gramos

Talla

Your answer _____

Perímetro Cefálico

Your answer _____

Edad Materna

Your answer _____

Antecedentes Maternos

Número de embarazos

- 1
- 2
- 3
- 4
- >5

Abortos

- Si
- No

Nacidos Vivos

- 1
- 2
- 3
- 4
- >5

Talla

Your answer _____

Perímetro Cefálico

Your answer _____

Edad Materna

Your answer _____

Antecedentes Maternos

Número de embarazos

- 1
- 2
- 3
- 4
- >5

Abortos

- Si
- No

Nacidos Vivos

- 1
- 2
- 3
- 4
- >5

Factores de Riesgo Infecciosos Materno-Fetales documentados en Referencia Hospitalaria o Historia Clínica de Ingreso

- Infección de Vías Urinarias
- Fiebre Materna
- Corioamnionitis
- Infección Vaginal
- Ruptura prematura de membranas prolongada
- Leucocitosis Materna
- Otro

Si antecedente de Ruptura Prematura de Membranas, señalar tiempo de evolución:

- Menor de 18 horas
- Mayor de 18 horas

Líquido Meconial

- Si
- No

Antecedentes Maternos Patológicos

- Hipertensión Arterial
- Diabetes Gestacional
- Hipotiroidismo
- Preclampsia
- Obesidad
- Otros

Manifestaciones Clínicas

Fiebre

- < 35°
- 35 - 36°
- 36-37°
- 37.1 - 38.0°
- >38.1
- No dato

Taquicardia

- < 130 lpm
- 130 - 140 lpm
- 140 - 150 lpm
- > 150 lpm
- No dato

Manifestaciones Digestivas

- Rechazo de tomas
- Vómitos
- Diarrea
- Distensión Abdominal
- Hepatomegalia
- No dato
- Otro

Manifestaciones Respiratorias

- Quejido
- Aleteo Nasal
- Retracción costal
- Disociación toracoabdominal
- Cianosis
- Apena
- Otro
- No dato

Manifestaciones Neurológicas

- Irritabilidad
- Letargia
- Convulsión
- Hiporreflexia
- Hiperrreflexia
- Fontanela tensa
- Fontanela deprimida
- Otro
- No Dato

Exámenes de Laboratorio

Proteína C Reactiva (al ingreso)

- < 1 mg/dl
- > 1 mg/dl
- No dato

Proteína C Reactiva (48 horas)

- < 1 mg/dl
- > 1 mg/dl
- No dato

Proteína C Reactiva (al finalizar tratamiento)

- < 1 mg/dl
- > 1 mg/dl
- No dato

VES (al ingreso)

- <15/mm
- >15/mm
- No dato

VES (48 horas)

- <15/mm
- >15/mm
- No dato

VES (al finalizar tratamiento)

- <15/mm
- >15/mm
- No dato

Recuento Leucocitario (al ingreso)

- >30,000 células/mm³
- < 12,000 células/mm³
- No dato

Recuento Leucocitario (48-72 horas)

- >30,000 células/mm³
- < 12,000 células/mm³
- No dato

Recuento Leucocitario (al finalizar tratamiento)

- >30,000 células/mm³
- < 12,000 células/mm³
- No dato

Recuento Neutrófilos (al ingreso)

- < 1,800 células/mm³
- > 15,000 células/mm³
- No dato

Recuento Neutrófilos (48-72 horas)

- < 1,800 células/mm³
- > 15,000 células/mm³
- No dato

Recuento Neutrófilos (Al finalizar tratamiento)

- < 1,800 células/mm³
- > 15,000 células/mm³
- No dato

Recuento Planetario (Al ingreso)

- < 50,000
- 50,000 - 100,00
- 100,00 - 150,000
- >150,000
- No dato

Recuento Planetario (48-72 horas)

- < 50,000
- 50,000 - 100,00
- 100,00 - 150,000
- >150,000
- No dato

Recuento Planetario (al Finalizar tratamiento)

- < 50,000
- 50,000 - 100,00
- 100,00 - 150,000
- >150,000
- No dato

Hemocultivo Inicial

- Positivo
- Negativo

Si la respuesta anterior fue "Positivo", seleccionar agente descrito en reporte:

- Streptococcus agalactiae
- Enterococcus faecalis
- Listeria monocytogenes
- Escherichia coli
- Klebsiella
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis
- Pseudomonas aeruginosa
- Otro

Hemocultivo Final

- Positivo
- Negativo

Evolución

Inicio de antibioticoterapia

- Si
 No

Si la respuesta anterior fue "Si", detallar antibiótico utilizado

Your answer _____

Detallar duración de antibioticoterapia en días

Your answer _____

¿Hubo cambio de antibiótico durante el esquema? Detallar nuevo esquema

Your answer _____

¿Se Tomó hemocultivo control?

- Si
 No

Si la respuesta anterior fue "Si", detallar resultado

- Positivo
 Negativo

Fecha de egreso

MM DD YYYY

__ / __ / ____

Condición de egreso

- Vivo
 Fallecido

Anexo 2. Operativización de Variables

Objetivo Específico 1: Describir las características epidemiológicas de los recién nacidos ingresados en el HNNBB.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de la evaluación	Media de edades	0 – 7 días 7 – 14 días 14 – 28 días	Cuantitativa continua
Sexo	Sexo biológico del paciente al momento del diagnóstico	Razón de femeninos y masculinos	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal dicotómica
Edad Gestacional	Edad del recién nacido al momento del diagnóstico obtenido mediante el test de Ballard	Porcentaje de recién nacidos por grupos de edad gestacional y mediana (tendencia central) de los diferentes grupos de edad gestacional	Pre-termino Tardío: 34-36 semanas Término: 37-40 semanas Post término: >40 semanas	Cuantitativa discreta

Objetivo Específico 2: Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes ingresados por sepsis neonatal.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
APGAR	Examen clínico realizado al primer y quinto minuto de vida que evalúa la transición y adaptación del recién nacido a la vida extrauterina.	Porcentaje de recién nacidos por cada rango de puntaje de APGAR al primer y quinto minuto	Primer minuto: 0 – 3 4 – 6 7 – 10 Quinto Minuto: 0 – 3 4 – 6 7 – 10	Cuantitativa discreta
Fiebre	Temperatura rectal mayor a 38.0º ¹	Números absolutos de fiebre y porcentaje de recién nacidos en los diferentes rangos de temperatura	< 36º 36º - 37.9º > 38º	Cuantitativa Continua
Taquicardia	Frecuencia cardíaca considerada normal para la edad en ausencia de estímulos externos, fármacos o estímulos dolorosos	Números absolutos, porcentaje de recién nacidos en los diferentes rangos de frecuencia cardíaca y media de las FC obtenidas.	< 120 120 – 170 ² >170	Cuantitativa discreta

1. Neonatal fever. J. Hosp. Med 2010;2;23-24. doi:10.1002/jhm.731

2. Harman M, et al. (2011). Pediatric emergency and resuscitation. In RM Kliegman et al., eds., Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed., p. 280. Philadelphia: Saunders Elsevier.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Manifestaciones Digestivas	Manifestaciones objetivas, clínicamente observables y fiables que incluye rechazo de tomas, vómitos, distensión abdominal, hepatomegalia	Frecuencias de manifestaciones digestivas más comunes, porcentaje de recién nacidos que presentan cada manifestación	1 = Rechazo de tomas 2 = Vómitos 3 = Distensión abdominal 4 = Hepatomegalia 5 = Otros	Cualitativa Nominal
Manifestaciones Respiratorias	Manifestaciones objetivas, clínicamente observables y fiables, que incluye quejido, aleteo nasal, retracciones, respiración irregular, cianosis, apnea	Frecuencias de manifestaciones respiratorias más comunes, porcentaje de recién nacidos que presentan cada manifestación	1 = quejido 2 = retracciones 3 = aleteo nasal 4 = cianosis 5 = apnea 6 = disociación toracoabdominal 7 = otro	Cualitativa Nominal
Manifestaciones neurológicas	Manifestaciones objetivas, clínicamente observables y fiables, que incluye apatía/irritabilidad, hipotonía/hipertonía, temblores/convulsiones, fontanela tensa	Frecuencias de manifestaciones neurológicas más comunes, porcentaje de recién nacidos que presentan cada manifestación	1 = apatía/irritabilidad 2 = hipotonía/hipertonía 3 = temblores/convulsiones 4 = Fontanela tensa 5 = otros	Cualitativa Nominal

Objetivo Específico 3: Identificar los factores de riesgo infecciosos materno-fetales en recién nacidos con sepsis.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Cervicovaginitis	Proceso infeccioso e inflamatorio localizado en el cérvix y/o vagina al momento del parto	Nº de neonatos con sepsis y antecedente materno de Cervicovaginitis / Población total de neonatos con sepsis	Si No No dato	Cualitativa Nominal
Infección de Vías Urinarias del Tercer Trimestre	Infección del tracto urinario por agentes patógenos, diagnosticado mediante examen general de orina (nitritos positivos, esterasa leucocitaria elevada, leucocitos) o mediante prueba de tira rápida durante el tercer trimestre y/o al momento del parto.	Nº de neonatos con sepsis y antecedente materno de IUU/ Población total de neonatos con sepsis	Si No No dato	Cualitativa Nominal
Tipo de Parto	Medio seleccionado por el que se produce el nacimiento del producto	Porcentajes de frecuencia de tipo de parto	Vía Abdominal Vía Vaginal No Dato	Cualitativa Nominal

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Ruptura prematura de membranas (RPM)	Pérdida de la continuidad de las membranas ovulares que sobreviene el parto	Nº de neonatos con sepsis y antecedente de RPM / Población total de neonatos con sepsis	1 = Menor de 18 horas 2 = Mayor de 18 horas 3 = No dato	Cuantitativa Ordinal
Líquido Amniótico Meconial	Presencia de meconio en el líquido amniótico al momento del parto	Nº de neonatos con sepsis y antecedente de líquido meconial/ Población total de neonatos con sepsis	1 = si 2 = no 3 = no dato	Cualitativo Nominal
Peso al nacer	Peso del recién nacido documentado al momento del nacimiento	Porcentajes de recién nacidos según grupo por peso al nacer, media de peso al nacer y tendencia central	Peso al nacer > 2500gr Bajo peso al nacer < 2500 gr Muy bajo peso al nacer < 1500 gr. Extremadamente bajo peso al nacer < 1000 gr *	Cuantitativo Continuo

* Organización Mundial de la Salud. Guía para el manejo integral del recién nacido grave. OMS, Guatemala 2014: 41.

Objetivo Específico 4: Establecer la relación existente entre los resultados de pruebas indirectas con el diagnóstico de sepsis neonatal.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Proteína C Reactiva	Proteína que se encuentra en la sangre como respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso cuantificada al momento del diagnóstico	Razón de positivos a negativos y porcentaje del total de positivos y negativos	Positivo > 1mg/dL Negativo < 1 mg/dL	Cuantitativo Continuo
Velocidad de Eritrosedimentación	Prueba que permite medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos, cuantificada al momento del diagnóstico	Razón de positivos a negativos y porcentaje del total de positivos y negativos	Positivo >15/mm Negativo < 15/mm	Cuantitativa Continuo
Recuento Leucocitario (células/mm ³)	Leucocitosis (elevado) o leucopenia (disminuido) para la edad	Porcentaje según recuento leucocitario, medida de frecuencias, y mediana (tendencia central) de recuento leucocitario	<u>Primer día de vida:</u> Leucopenia < 9,000 Leucocitosis > 30,000 <u>Séptimo día de vida:</u> Leucopenia <5,000 Leucocitosis > 21,000 <u>Catorceavo día de vida:</u> Leucopenia < 5,000 Leucocitosis >20,000*	Cuantitativa Continuo

* Mototh Y et al Acta Paediatr Scand 1971 60:317; Appleyard WJ Biol neonato 1971; 17:130

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Neutrófilos (10 ³ células /uL)	Células que forman parte del sistema inmune celular y que pueden encontrarse elevadas (neutrofilia) o disminuidas (neutropenia) en un paciente con sepsis neonatal	Porcentaje según recuento de neutrófilos, medida de frecuencias, y mediana (tendencia central) de recuento de neutrófilos	Nacimiento: 1800 – 5400 12 horas: 7800 – 14,000 24 horas: 7,200 – 12,600 72 horas: 1,800 – 7,000*	Cuantitativo Continuo
Recuento Plaquetario	Medición del conteo total de plaquetas que puede verse disminuido (plaquetopenia) durante la sepsis neonatal.	Porcentaje según recuento de plaquetas, frecuencia y mediana del recuento plaquetario.	< 150,000 células/mm ³ *	Cuantitativa Continuo
Hemocultivo	Examen de laboratorio que se utiliza para aislar bacterias u otros microorganismos en una muestra de sangre.	Cálculo de frecuencias (Moda) de microorganismos más comunes, porcentajes de microorganismos aislados	1 = <i>Streptococcus agalactiae</i> 2 = <i>Enterococcus faecalis</i> 3 = <i>Listeria monocytogenes</i> 4 = <i>Escherichia coli</i> 5 = <i>Klebsiella</i> 6 = <i>Staphylococcus aureus</i> 7 = <i>Staphylococcus epidermidis</i> 8 = <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9 = Otros estreptococos 10 = Otro	Cualitativo Nominal

* Manroe B, Weinberg A, Rosenfeld C (1979). The neonatal blood count in health and disease, Part 1: Reference values for neutrophilic cells. *The Journal of Pediatrics*, 95, 89-98.

* Clakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2012;156(2):155–162

Anexo 3. Consideraciones éticas.

Esta investigación pretende aportar una mejor comprensión de la sepsis neonatal, que tenga un impacto en la mejora del manejo hospitalario de estos pacientes, cumpliendo así con el principio de *beneficencia*, ya que no se puso en riesgo a ningún participante, y al mismo tiempo se maximizó los beneficios a poblaciones futuras con los resultados obtenidos.

Se obtuvo acceso a información confidencial de los pacientes objeto de estudio respetando todas las disposiciones institucionales del uso de la información exclusiva para la investigación, asegurando que la misma no fuera alterada o se expusiera a otros fines que no fueran los descritos en dicho trabajo, cumpliendo con el principio de *justicia*.

En relación a la protección de la confidencialidad se omitió la divulgación en todo momento de nombre y registro de los participantes seleccionados. Por lo cual, cada participante fue identificado mediante un código alfanumérico generado a partir de la inicial del primer y segundo apellido, seguido de un número correlativo (ej: SH001), evitando así el uso de nombre completo y registro de paciente, manteniendo la *confidencialidad* de los participantes.

Se respetó la *no maleficencia*, ya que en ningún momento se intervino en el manejo actual de cualquier paciente ingresado en el HNNBB, únicamente se estudiaron expedientes de pacientes que ya han sido dados de alta. No se aplicó el derecho de *autonomía* ya que los participantes no estaban conscientes que serían parte de dicho estudio, ya que los expedientes fueron elegidos al azar.

Esta investigación se presentó al Comité de Ética en Investigación Institucional para sus consideraciones y aprobación, previo a la recolección y análisis de los datos.

Anexo 4. Presupuesto

CONCEPTO DEL GASTO	CANTIDAD
Transporte	\$60.00
Asesoría Metodológica	\$300.00
Asesoría Clínica	\$300.00
Impresión de Documentos y anillado	\$40.00
Refrigerios	\$100.00
Internet	\$50.00
Papelería	\$50.00
Total estimado	\$900.00

Anexo 5. Cronograma

	2021											
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	
Pregunta de Investigación												
Protocolo												
Comité de Ética												
	2022											
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	
Comité de ética												
Recolección de Datos												
	2023											
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	
Recolección de Datos												
Análisis de Datos												
Presentación Trabajo Final												
Defensa de Tesis												

Anexo 6. Valores de P para las variables en estudio

Tabla 4. Valores de *p* significativos para las variables en estudio.

PRUEBA INDIRECTA	IVU	VAGINITIS	RPM
PCR	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> <0.00001
VES	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> =0
LEUCOCITOSIS/LEUCOPENIA	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> =0.005	<i>p</i> =0.0002
NEUTROFILIA/NEUTROPENIA	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> =0.002
TROMOCITOSIS/TROMBOCITOPENIA	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> =0.0112
HEMOCULTIVOS	<i>p</i> =0.0295	<i>p</i> <0.00001	<i>p</i> =0.0053

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo de investigación: "correlación entre antecedentes infecciosos materno-fetales y pruebas indirectas en recién nacidos con sepsis neonatal en el Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom de 01 enero 2016 a 31 diciembre 2020"