



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Sepsis neonatal: Manifestaciones clínicas, de laboratorio y evolucion clinica. Durante los años 2016 a 2020

Presenta

Dra. Silvia Andrea Barrera Barrera

Tutor de tesis:

Dr. Miguel Angel Rodríguez Weber

Asesores metodológicos:

Dra. Patricia Cravioto Q.

Fis. Mat. Fernando Galván C.

Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS:

SEPSIS NEONATAL: MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y
EVOLUCIÓN CLÍNICA. DURANTE LOS AÑOS 2016

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. VALENTINA VEGA RANGEL
DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ WEBER
TUTOR DE TESIS

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ÍNDICE

1.	TÍTULO.....	6
2.	AUTORES.....	6
3.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	6
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5.	JUSTIFICACION.....	12
6.	OBJETIVOS.....	12
	a) Objetivo General.....	12
	a. Identificar las principales características clínicas que presentan los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.	12
	b) Objetivos Específicos.....	13
	a. Investigar los principales diagnósticos con los que llegan al servicio de urgencias los pacientes con sepsis neonatal	13
	b. Probar el posible valor de las alteraciones de los estudios de laboratorio	13
	c. Probar el posible valor pronóstico del peso al nacer y el riesgo de presentar sepsis neonatal	13
7.	MATERIAL Y MÉTODO.	13
8.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	17
10.	RESULTADOS.....	17
	DISCUSIÓN.....	22
	CONCLUSIÓN.....	24
	BILIOGRAFIA.	24

RESUMEN

TÍTULO DE TESIS: Sepsis neonatal: Manifestaciones clínicas, de laboratorio y evolución clínica. Durante los años 2016 a 2020

AUTOR Y TUTOR: Dra. Silvia A. Barrera Barrera, Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

INTRODUCCIÓN: De la mortalidad mundial neonatal anual reportada, 99% ocurre en países en desarrollo. Entre sus principales causas están las infecciones y se le han asociado con el 35% de todas las muertes neonatales; en particular la sepsis, la neumonía y la meningitis.

JUSTIFICACIÓN: La sepsis neonatal es una patología que se presenta con frecuencia del 11% de por 135 millones de RN antes de las 37 semanas de gestación en los Estados Unidos, con una incidencia de 1 a 2 por cada 1000 RN, así como de 2.2 a 9.8 por cada 1000 RN en países en vías de desarrollo. La importancia de esta patología y su manejo es su alta mortalidad, con una frecuencia de 30-50%. En México representa la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Una de las principales causas de fallecimientos registrados durante la 1ª semana de vida es la sepsis bacteriana y la neumonía congénita. Al rebasar la 1ª semana de vida, la sepsis bacteriana encabeza las estadísticas.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS: El objetivo principal de este proyecto es analizar las manifestaciones así como la evolución clínica de sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría. Mediante el análisis de las principales manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como describir la evolución clínica de los casos de sepsis.

TIPO DE ESTUDIO: Se realizó estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se estudiaron pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Utilizando información recabada en expedientes de 2016 al 2020 previa autorización correspondiente al acceso a dicha información.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Criterios de inclusión: pacientes de cualquier sexo, edad menor a 28 días, con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, del periodo 2016 al 2020. Criterios de exclusión: Pacientes referidos de edad menor de 28 días, diagnosticados con sepsis neonatal y que en el Instituto Nacional de Pediatría no cumplieron con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, expedientes de pacientes que no cuenten con información suficiente como estudios de laboratorio, antecedentes, o que la historia clínica no esté debidamente llenada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se recolectó la información de los expedientes de los pacientes, la cual se capturó a través del programa de Excel de Microsoft, posteriormente dicha información se exportó al programa estadístico SPSS versión 25. Se realizó el análisis de la información a través de estadística descriptiva: para las variables cualitativas o nominales, se obtuvieron tablas de frecuencia, moda, mediana y porcentajes; para las variables cuantitativas se calculó promedio y desviación estándar, rango intercuartilar. En ambos casos se utilizó una representación ilustrativa de la información, a través de tablas y gráficos. Posteriormente estos resultados fueron estratificados en función a variables como sexo, edad, diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía, etc.

RESULTADOS: Se obtuvo una muestra de 96 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal, de los cuales 66% (64) son del sexo masculino; respecto al peso para la edad gestacional encontramos que 60% (58) tiene un peso adecuado. Sobre la edad gestacional sólo 34% (33) son recién nacidos a término, el resto 17% (16) pretérmino tardío, 16% (15) pretérmino moderado, 21% (20) muy pretérmino y sólo 12% (12) pretérmino extremo. En nuestro hospital 21% (20) ingresaron con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana y sólo 6% (6) con sepsis neonatal tardía; el principal diagnóstico de ingreso fue síndrome de dificultad respiratoria (39%, 38). Al alta del hospital el diagnóstico final 63% (61) fue sepsis neonatal temprana, 21% (20) tardía y 10% (10) se dio de alta con otro diagnóstico; solo 5% (5) fueron defunciones.

CONCLUSIONES: Las infecciones neonatales ocurren en las primeras semanas de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos patógenos, durante el periodo neonatal, la infección permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de grandes adelantos en el cuidado intensivo neonatal. La inmadurez de las defensas del huésped neonatal es el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de sepsis, las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. Es por ello la importancia de implementar medidas de prevención en el control prenatal para así realizar las intervenciones oportunas. De esta manera disminuyendo el riesgo de infecciones en el neonato pretérmino o de término.

1. TÍTULO

Sepsis neonatal: Manifestaciones clínicas, de laboratorio y evolución clínica. Durante los años 2016 a 2020

2. AUTORES

Dra. Silvia A. Barrera Barrera, Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber, Dra. Patricia Cravioto Q, Fis. Mat. Fernando Galván C.

3. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en todo el mundo (1). Actualmente, corresponde al 47% del total de defunciones en niños menores de cinco años (9). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 75% de las muertes neonatales se presentan durante la primera semana de vida (9). Entre sus principales causas están las infecciones y se le han asociado con el 35% de todas las muertes neonatales; en particular la sepsis, la neumonía y la meningitis (2). Se estima que aproximadamente 22/1000 nacidos vivos desarrollan sepsis neonatal con una mortalidad de entre 11% y 19% (1). En particular, las causas de fallecimiento registradas durante la primera semana de vida son la sepsis bacteriana y la neumonía congénita. Posteriormente, al rebasar la primera semana de vida, predomina la sepsis bacteriana (2). Si bien existe una asociación muy fuerte entre el nivel socioeconómico y la mortalidad por sepsis, la sepsis neonatal es un problema de salud importante a nivel mundial (3). Además, puede conducir a una variedad de complicaciones a largo plazo en la población neonatal. El riesgo es particularmente alto en los recién nacidos prematuros que tienen inmadurez más pronunciada de su respuesta inmune

innata y adaptativa, por lo que requieren una mayor intervención médica (4). De la mortalidad mundial neonatal anual reportada, 99% ocurre en países en desarrollo. En la Región de América Latina y el Caribe, esta proporción es de 61,1% y 47,8%, respectivamente (10). Las principales causas de muerte son debido a prematuridad (29%), asfixia (23%) e infecciones como sepsis y neumonía (25%) (9, 11).

Los recién nacidos tienen respuestas inmunes innatas y adaptativas a la infección alteradas en comparación con los adultos (5). Durante los primeros tres meses de vida, el sistema inmunológico innato, incluidos los fagocitos, las células T asesinas naturales, las células presentadoras de antígenos y el sistema del complemento, proporcionan una defensa contra los patógenos. La función disminuida de los neutrófilos y las concentraciones bajas de inmunoglobulinas, aumentan la susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a la infección invasiva. A medida que crecen, están expuestos a organismos ambientales que pueden ser patógenos para aquellos ante un sistema inmunológico inmaduro (6). El diagnóstico adecuado de la sepsis neonatal es un reto para el manejo de la enfermedad, además del conocimiento de los factores de riesgo de infección neonatal que permitan establecer acciones de prevención, incluso la misma definición de sepsis neonatal varía en muchos lugares lo que se convierte en una barrera para la disminución de la mortalidad por esta causa. Por otro lado la precisión diagnóstica de las pruebas usadas frecuentemente son variables, llevando a sobrediagnosticar muchos casos (7, 12).

ANTECEDENTES

La sepsis se incluye dentro del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), en presencia o como resultado de infección sospechosa o confirmada. El término sepsis neonatal se usa para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico (comúnmente levaduras) que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas y que da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales. A pesar de años de experiencia clínica con el cuidado de recién nacidos con sepsis confirmada o sospecha de sepsis, persisten desafíos, incluida la ausencia de una definición consensuada (13). La sepsis neonatal es una de las principales causas de

morbimortalidad a pesar del tratamiento con antibióticos (14), causando discapacidad grave o muerte en 39% de los neonatos afectados (6), la mayor incidencia e impacto de la sepsis neonatal se observa en los recién nacidos pretérmino; su frecuencia durante la hospitalización postnatal varía de forma inversamente proporcional con la edad gestacional al nacimiento y puede alcanzar el 60% en neonatos inmaduros (15). En México, se ha reportado una incidencia de esta infección en 4 a 15.4 casos por cada 1,000 nacidos vivos. Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y depende de la definición, región, institución, tiempo, etc. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía. (1). En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30% (16-20). Los microorganismos más comúnmente implicados en la sepsis neonatal difieren entre instituciones, sin embargo los gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* han sido reportados como importantes agentes etiológicos de sepsis, sobre todo en la sepsis de presentación temprana (4). De los microorganismos gram positivos, el estreptococo del grupo B (principalmente en Estados Unidos y Europa), *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativo y *Listeria Monocytogenes* son los más comúnmente aislados. (19). La sepsis neonatal temprana se encuentra asociada comúnmente a ruptura prematura y prolongada (más de 18 horas) de membranas, corioamnionitis, colonización del tracto genital con *Estreptococo* del Grupo B, infección de vías urinarias, edad de gestación menor de 37 semanas, restricción en el crecimiento intrauterino, asfixia al nacimiento y sexo masculino, lo cual puede estar relacionado con genes inmunorreguladores ligados al cromosoma X. En países en vías de desarrollo el acceso a los servicios de salud y el nivel sociocultural son factores agregados. Otros determinantes de riesgo incluyen historia de inmunodeficiencias y algunos errores del metabolismo, tal como la galactosemia.

La sepsis neonatal se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Los signos y síntomas clínicos de la sepsis son inespecíficos y varían según la edad gestacional, la edad de presentación y la gravedad de la infección. Se ha clasificado como de inicio temprano o tardío según la edad de aparición y el momento del episodio. Las manifestaciones clínicas de la sepsis temprana suelen aparecer dentro de las primeras 72 h de vida; algunos médicos definen las infecciones de aparición temprana, especialmente aquellas debido al *Streptococcus* del grupo B (GBS), como infecciones que ocurren antes de los siete días de edad; se adquieren antes o durante el parto y generalmente representan una transmisión vertical de madre a hijo (13). La sepsis ocurre en el útero por una bacteria transplacentaria o, más comúnmente, que ingresa al útero desde el ambiente vaginal después de la ruptura de la membrana. Además, el recién nacido puede infectarse cuando se expone a bacterias, virus u hongos potencialmente patógenos durante el paso por el canal del parto, que está colonizado con organismos bacterianos aeróbicos y anaeróbicos que pueden transmitirse verticalmente a partir de una infección ascendente del líquido amniótico o una infección natal del neonato durante el trabajo de parto o el parto mismo (21,22). La sepsis neonatal tardía se presenta después del parto, o después de los tres a siete días de edad, y se atribuyen a organismos adquiridos por interacción con el entorno hospitalario o la comunidad (13). La septicemia, por ejemplo, ocurre con más frecuencia en los recién nacidos con acceso venoso central, que en los lactantes sin acceso venoso central, y es más probable que estas infecciones se atribuyen a organismos grampositivos, incluidos estafilococos y estreptococos (23).

El diagnóstico oportuno de sepsis neonatal no es fácil ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden avanzar rápidamente a estadios más avanzados. Los signos de alarma identificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son los siguientes: convulsiones, rechazo al alimento, dificultad respiratoria, hipoactividad, polipnea. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y muy variadas dependiendo de la gravedad de presentación. Algunas de las principales son: distermias, dificultad respiratoria, ictericia, apneas (con más frecuencia en prematuros), distensión abdominal, hepatomegalia, letargia, sangrados, hipoactividad, palidez, oliguria, cianosis, piel marmórea, crisis convulsivas, irritabilidad, esplenomegalia, vómito, diarrea, hipotensión arterial, petequias o equimosis, trombocitopenia y acidosis (24-28). La sospecha clínica es lo principal para poder llegar al diagnóstico de sepsis neonatal e idealmente confirmarse con cultivos positivos en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros sitios

normalmente estériles. El diagnóstico debe hacerse oportunamente para poder instalar un tratamiento adecuado.

En un metaanálisis donde se evaluaron neonatos de muy bajo peso al nacer los signos clínicos predictivos de sepsis, letargo, palidez, marmoreo, apnea, bradicardia y mala perfusión periférica, se encontraron como los signos clínicos más sólidos; sin embargo, los autores concluyeron que todos tienen una precisión diagnóstica limitada (29). Los biomarcadores que se usan comúnmente, como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina, han mostrado sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) variados (30). La PCR es el reactivo de fase aguda más utilizado en los recién nacidos. Como la PCR aumenta de 12 a 24 h después del inicio de la infección, generalmente se usa en combinación con otros marcadores (31). La procalcitonina (PCT) es otro marcador que se ha utilizado recientemente en combinación con la PCR en el diagnóstico de la sepsis neonatal. Se han notificado niveles altos de PCT en recién nacidos con sepsis neonatal de inicio temprano o tardío (32). Se consideran proteínas de fase aguda porque aumentan considerablemente durante la infección; pudiendo mostrar un aumento de hasta 1000 veces en 8 a 24 h después del inicio de la sepsis (33). El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de al menos 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad es de solo 30 a 40%. Si se usan 3 ml la sensibilidad sube hasta 70 a 80% (34).

En sepsis neonatal temprana el tratamiento debe iniciarse con ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina ó amikacina), en ocasiones especiales se puede sustituir el aminoglucósido por cefotaxima, sobre todo si existe la sospecha de neuroinfección (esta demostrado que esterliza el LCR con mayor rapidez). En recién nacidos con sepsis tardía adquirida en la comunidad, es posible utilizar el mismo esquema, sin embargo en sepsis nosocomial, el tratamiento debe estar orientado a combatir los microorganismos presentes en cada institución. Se debe evitar el uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro, sin embargo en situaciones especiales, se requiere el empleo de cefalosporinas de tercera o cuarta generación, o inclusive carbapenems (cepas multiresistentes productoras de betalactamasas de espectro extendido –BLEE-). Debido a la alta prevalencia de infecciones por *estafilococo coagulasa negativo*, de manera empírica se

puede utilizar vancomicina en sospecha de sepsis nosocomial, pero si los cultivos se reportan negativos en 48 horas, esta se debe suspender. En los pacientes en que se presente falla del tratamiento inicial, se deberá ampliar el esquema antimicrobiano, así como la toma de cultivos de control. Las dosis varían de acuerdo a la edad cronológica y de gestación del neonato.

La evidencia actual de ensayos clínicos controlados aleatorizados no apoya el uso rutinario de inmunoglobulina intravenosa y factor estimulante de colonias de granulocitos (12, 13). El uso de pentoxifilina como adyuvante en el manejo de sepsis reduce la mortalidad en neonatos pretérmino, sin embargo debido a debilidades metodológicas de los estudios al respecto, no es adecuado utilizarlo de manera rutinaria hasta la obtención de mejor evidencia (14).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad mundial neonatal es aún un problema grave de salud pública en los países en desarrollo. Entre las principales causas están las infecciones, a las que se les atribuyen 35% de las causas de todas las muertes neonatales, en particular por sepsis, neumonía y meningitis. En México, se ha reportado una incidencia de 4 a 15.4 casos por cada 1,000 nacidos vivos, estando entre las principales causas de fallecimientos registrados durante la 1ª semana de vida la sepsis bacteriana y la neumonía congénita. Al rebasar la 1ª semana de vida, la sepsis bacteriana encabeza las estadísticas.

El objetivo de este estudio es clasificar las principales características clínicas y de laboratorio que presentan los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal ya sea temprana o tardía.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué características clínicas y alteraciones en estudios de laboratorio presentan los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis neonatal?

5. JUSTIFICACION

La sepsis neonatal es una patología que se presenta con frecuencia del 11% de por 135 millones de Rn antes de las 37 semanas de gestación en los Estados Unidos, con una incidencia de 1 a 2 por cada 1000 RN, así como de 2.2 a 9.8 por cada 1000 RN en países en vías de desarrollo. La importancia de esta patología y su manejo es su alta mortalidad, con una frecuencia de 30-50%. En México representa la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida. En un UCIN es una de los principales motivos de ingreso hospitalario; el tratamiento consiste en antibióticos dirigidos contra los microorganismos que la provocan, cubriendo gérmenes Gram positivos y Gram negativos, con bencipenicilina y aminoglucósidos, respectivamente. En época reciente se ha estudiado el papel de lactoferrina, una proteína fijadora de hierro, presente en diversos fluidos corporales, la cual tiene gran importancia en el sistema inmunológico, encontrándose dentro de los neutrófilos, con función moduladora natural inmunológica, con efecto bacteriostático y bactericida, así como proporcionar protección contra agentes extraños y metabolitos por medio de la fagocitosis y adherencia celular, así como la liberación de citocinas proinflamatorias.

6. OBJETIVOS

a) Objetivo General

- a. Identificar las principales características clínicas que presentan los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.

b) **Objetivos Específicos**

- a. Investigar los principales diagnósticos con los que llegan al servicio de urgencias los pacientes con sepsis neonatal
- b. Probar el posible valor de las alteraciones de los estudios de laboratorio
- c. Probar el posible valor pronóstico del peso al nacer y el riesgo de presentar sepsis neonatal

7. **MATERIAL Y MÉTODO.**

a) **Clasificación de la investigación (tipo de estudio):** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

b) **Universo de estudio (población a estudiar):** Se estudiaron pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Utilizando información recabada en expedientes de 2016-2020 previa autorización correspondiente al acceso a dicha información.

c) **Criterios:**

a. **Criterios de inclusión:** pacientes de sexo femenino y ,asculino, edad menor a 28 días, con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, del periodo 2016 al 2020.

b. **Criterios de exclusión:** Pacientes referidos de edad menor de 28 días, diagnosticados con sepsis neonatal y que en el Instituto Nacional de Pediatría no cumpliero con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, expedientes de pacientes que no cuenten con información suficiente como estudios de laboratorio, antecedentes, o que la historia clínica no este debidamente llenada.

c. Criterios de eliminación: Se eliminó este criterio por ser un estudio retrospectivo.

d) Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación: Obtención de expedientes compatibles con criterios de inclusión, revisión y lectura de los mismos para posterior sistematización de datos.

e) Variables a investigar en cada sujeto, especificando el tipo variable instrumento y escala de medición para cada una.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
Sexo	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer.	Cualitativa nominal.	Masculino. Femenino.
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Días
Edad gestacional	Periodo comprendido entre la concepción y nacimiento de neonato. Se clasifica en pretermino extremo < 28 sdg, muy pretermino de 28 a 31.6 sdg, pretermino moderado de 32 a 33.6 sdg, pretermino tardío de 34 sdg	Intervalo	1= Terminado 2= Pretermino tardío 3= Pretermino moderado

	a 26.6 sdg, termino 37 sdg a 41.6 sdg, posttermino >42 sdg		4= Muy pretermino 5= Pretermino extremo 6= Posttermino
Peso al nacer	Se refiere al peso de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento. Se clasifica en extremadamente bajo = <1000g, Muy bajo= <1500g, Bajo= <2500g, Normal= >2500g, Alto= >4000	Cualitativa nominal.	1= Normal 2= Bajo peso al nacer 3= Muy bajo peso al nacer 4= Extremadamente bajo peso al nacer 5= Peso alto al nacer
Peso para la edad	Se clasifica en bajo para la edad gestacional, adecuado para edad gestacional, alto para edad gestacional	Cualitativa nominal	1= Adecuado 2= Bajo 3= Alto
Vía de nacimiento	Expulsión o extracción completa del bebé de la madre.	Cualitativa nominal	1= Vía vaginal 2= Vía abdominal
Infección materna	Infecciones de la madre que transmite al feto.	Cualitativa nominal	1= Si 2= No

APGAR 1 minuto	Test que se realiza en el bebé al minuto de vida, para valorar su estado de salud general.	Cuantitativa continua.	Puntaje 0 a 10. 7-10: Buenas condiciones. 4-6: Malas condiciones. <3: Emergencia.
APGAR 5 minutos	Test que se realiza en el bebé al minuto de vida, para valorar su estado de salud general.	Cuantitativa continua.	Puntaje 0 a 10. 7-10: Buenas condiciones. 4-6: Malas condiciones. <3: Emergencia.
Reanimación neonatal avanzada	Se conoce como Reanimación Neonatal a la asistencia respiratoria posparto para el recién nacido. Aproximadamente el 10% de los recién nacidos requieren algún tipo de ayuda para empezar a respirar al momento de nacer, de estos el 1% requieren reanimación avanzada	Cualitativa nominal	1= Si 2= No
Alimentación	seno materno exclusivo, mixta, fórmula, nutrición parenteral total y ayuno	Cualitativa nominal	

Ruptura prematura de membranas	Ruptura de saco amniótico antes de iniciar el trabajo de parto.	Cualitativa nominal.	1= Si 2= No
---------------------------------------	---	----------------------	----------------

8. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó un muestreo por conveniencia que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis neonatal atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Neonatología, durante el periodo 01 de enero 2016 al 31 de diciembre del 2020. Se espera obtuvieron 96 pacientes.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se recolectó la información de los expedientes de los pacientes, la cual se capturó a través del programa de Excel de Microsoft, posteriormente dicha información se exportó al programa estadístico SPSS versión 25.

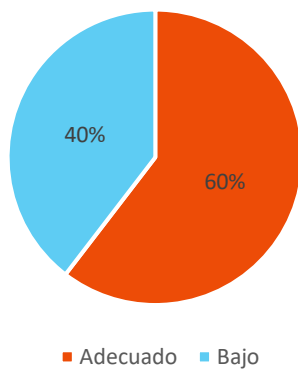
Se realizó el análisis de la información a través de estadística descriptiva: para las variables cualitativas o nominales, se obtuvieron tablas de frecuencia, moda, mediana y porcentajes; para las variables cuantitativas se calculó promedio y desviación estándar, rango intercuartilar. En ambos casos se utilizó una representación ilustrativa de la información, a través de tablas y gráficos. Posteriormente estos resultados fueron estratificados en función a variables como sexo, edad, diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía, etc.

10. RESULTADOS

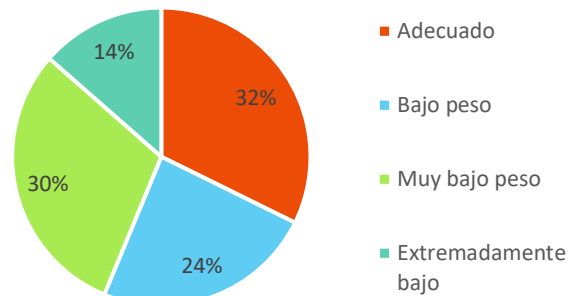
Se obtuvo una muestra de 96 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal, de los cuales 66% (64) son del sexo masculino; respecto al peso para la edad gestacional encontramos que 60% (58) tiene un peso adecuado, mientras 40% (38) un peso bajo para la edad gestacional

(Grafica 1), sin embargo, con respecto a la clasificación del peso al nacer solo 32% (31) tienen peso adecuado, el resto 24% (23) tiene bajo peso al nacer, 30% (29) muy bajo peso al nacer y 14% (13) peso extremadamente bajo al nacer (Grafica 2). Sobre la edad gestacional sólo 34% (33) son recién nacidos a término, el resto 17% (16) pretérmino tardío, 16% (15) pretérmino moderado, 21% (20) muy pretérmino y sólo 12% (12) pretérmino extremo (Grafica 3); 66% (64) nacieron vía abdominal, el resto 33% (32) por vía vaginal.

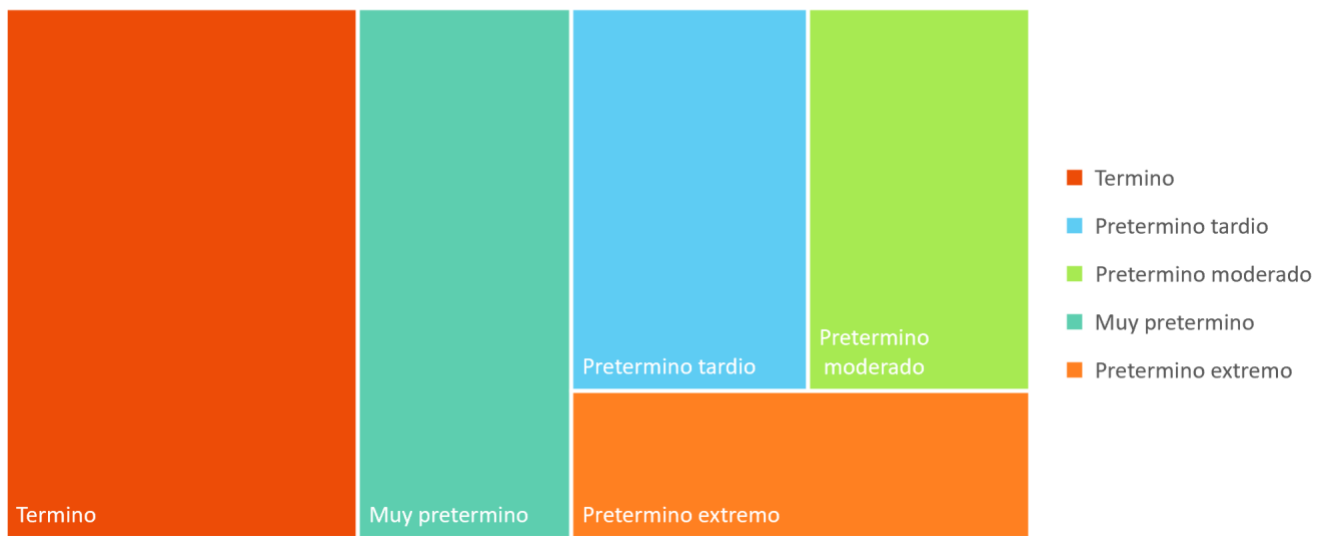
Grafica 1. Peso para edad gestacional



Grafica 2. Clasificación de peso al nacer



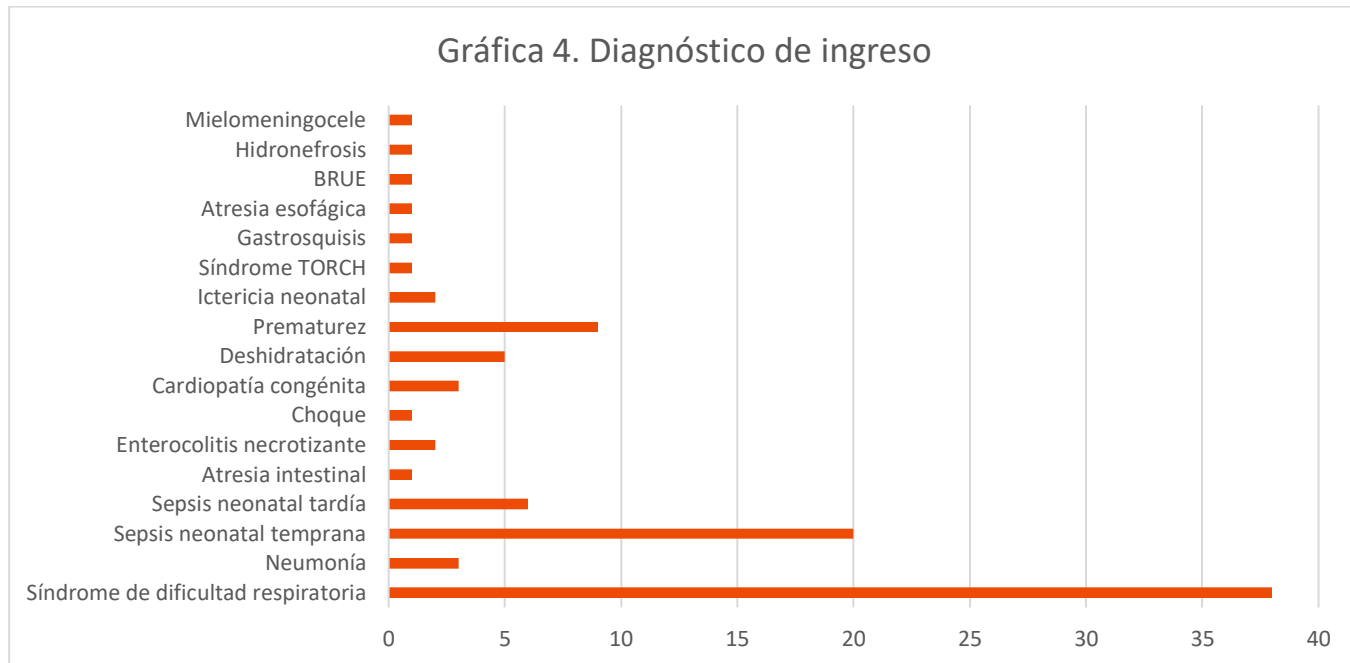
Gráfica 3. Clasificación de edad gestacional



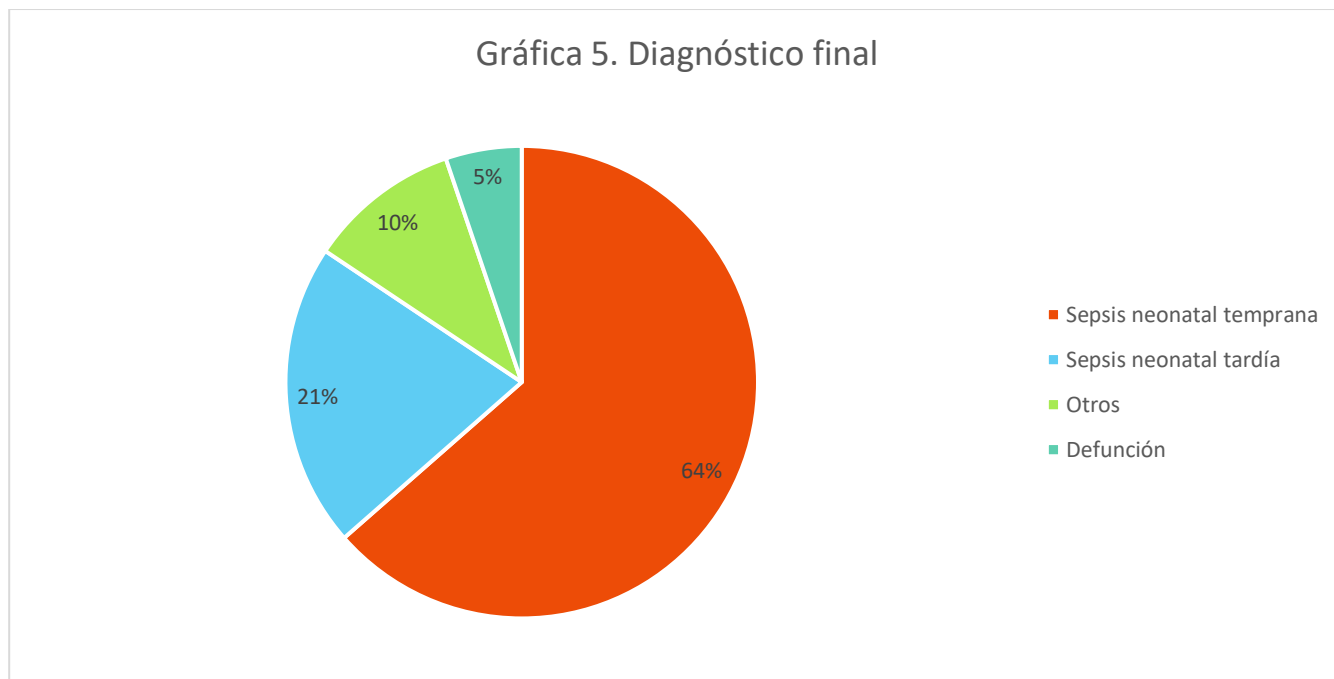
En nuestro hospital 21% (20) ingresaron con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana y sólo 6% (6) con sepsis neonatal tardía; el principal diagnóstico de ingreso fue síndrome de dificultad

respiratoria (39%, 38) (Grafica 4). Al alta del hospital el diagnostico final 63% (61) fue sepsis neonatal temprana, 21% (20) tardía y 10% (10) se dio de alta con otro diagnóstico; solo 5% (5) fueron defunciones (Grafica 5).

Gráfica 4. Diagnóstico de ingreso



Gráfica 5. Diagnóstico final

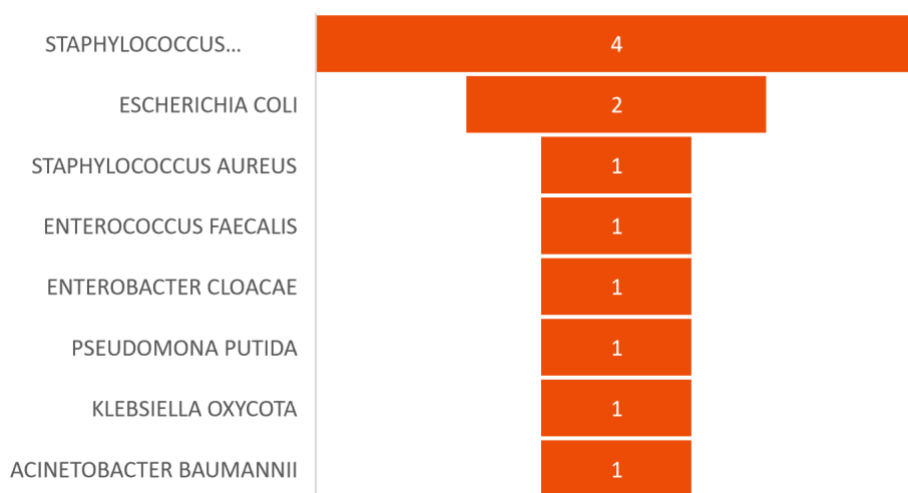


De los antecedentes neonatales 36% (35) reportan infección materna, 43% (41) ruptura prolongada de membranas, 34% APGAR bajo al primer minuto y 11% a los 5 minutos; 40% (39)

recibieron reanimación neonatal temprana. La alimentación de nuestros pacientes solo 26% (25) recibieron seno materno, 17% (16) fórmula y 11% (11) recibió alimentación mixta, sin embargo, la mayoría nunca recibió alimentación, manteniéndose en ayuno 57% (55) y sólo el 32% (33) recibió nutrición parenteral total (NPT).

Sobre los estudios de laboratorio la mitad de los pacientes presentaron alteraciones en la hemoglobina 34% (33) reportaron niveles disminuidos y 20% (19) aumentados (Grafica 6); así mismo 53% (51) reportaron leucocitosis y el 2% (2) leucopenia (Grafica 7); 22% (21) presentaron neutropenia y 10% (10) neutrofilia (Grafica 8), 83% (80) de los pacientes reportaron niveles de linfocitos dentro de rangos para su edad; 60% (58) de los pacientes presentaron alteraciones plaquetarias, de los cuales 39% (38) reportan trombocitopenia y 21% (20) trombofilia (Grafica 9). De los reactantes de fase aguda, se tomó Proteína C reactiva en el 65% (63) de los casos y sólo 8% (8) resultó positiva, sin embargo, sólo en 12% (12) de los pacientes se tomó Procalcitonina (PCT), siendo positiva en el 5% (5) de los casos. La mayoría de los pacientes no contaban con Examen general de orina 81% (79), de los cuales 4% (4) resultado positivo. Se tomaron Hemocultivos periféricos en el 75% (73) siendo positivos sólo el 14% (14), 13% (13) contaban con catéter umbilical, los cuales fueron Hemocultivados y sólo 2% (2) reportaron crecimiento. Los principales microorganismos reportados en los hemocultivos fueron: *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomona putida*, *Klebsiella oxycota* y *Acinetobacter cloacae* (Grafica 6).

Gráfica 6. Crecimiento Hemocultivo periférico



El 39% (38) recibió solo un esquema antibiótico, sin embargo, 22% (21) de los pacientes requirió un segundo esquema antibiótico y sólo el 7% (7) un tercero (Gráfica 7). Los principales antibióticos utilizados como primer esquema antibiótico se numeran en la Tabla 1 y como segundo esquema antibiótico en la Tabla 2.

Gráfica 7. Número de esquemas antibióticos

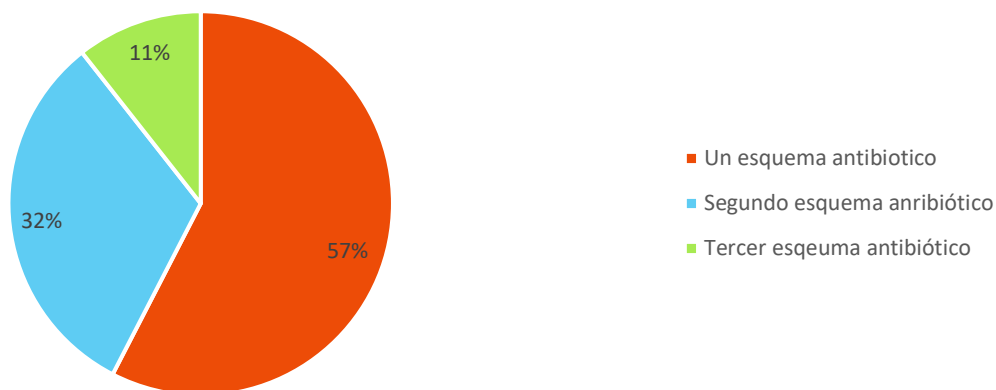


Tabla 1. Principales antibióticos utilizados como el primer esquema antibiótico

Primer esquema de antibióticos		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Amikacina + Ampicilina	53	54.6
Cefotaxima + Metronidazol	3	3.1
Dicloxacilina + Ceftriaxina	1	1
Cefotaxima + Ampicilina	6	6.2
Cefotaxima + Vancomicina	6	6.2
Meropenem + Vancomicina	1	1
Cefotaxima + Dicloxacilina	4	4.1
Cefotaxima + Clindamicina	1	1
Cefotaxima + Amikacina	1	1
Amikacina	1	1
Cefalotina	1	1
Cefotaxima	3	3.1
Meropenem	1	1

Amipicilia + Amikacina + Ciprofloxacino	1	1
Ampicilina + Amikacina + Fluconazol	8	8.2
Ampicilina + Amikacina + Aciclovir	1	1
Cefuroxima + Clindamicina	1	1
Amoxicilina	1	1
Cefotaxima + Cefalotina	1	1
Cefalotina + Ampicilina	1	1
Total	96	99

Tabla 2. Principales antibióticos utilizados como segundo esquema antibiótico

Segundo esquma de antibiótico			
		Frecuencia	Porcentaje (%)
	Amikacina + Ampicilina	1	1
	Cefalotina	1	1
	Cefotaxima	1	1
	Meropenem	2	2.1
	Cefuroxima + Clindamicina	1	1
	Dicloxacilina + Cefotaxima + Metronidazol	1	1
	Imipenem + Vancomicina	1	1
	Trimetoprim + Sulfametoxazol	1	1
	Cefepime + Metronidazol	1	1
	Cefepime+ Vancomicina	1	1
	Ampicilina + Amikacina + Metronidazol	1	1
	Ampicilina + Dicloxacilina	1	1
	Meropenem + Dicloxacilina	1	1
	Cefotaxima + Ampicilina	1	1
	Cefotaxima + Vancomicina	8	8.2
	Meropenem + Vancomicina	8	8.2
	Cefotaxima + Dicloxacilina	4	4.1

DISCUSIÓN

La respuesta inflamatoria sistémica detectada ya sea en las primeras 72 horas de vida extrauterina o posterior a ellas, en ausencia de una infección confirmada por hemocultivo o estudios de laboratorio, puede ser indicativa de riesgo alto para el

recién nacido de enfrentar sepsis neonatal. La detección de esta respuesta sugiere realizar modificaciones con respecto al manejo y monitorización del paciente. Este periodo temprano de la vida de un recién nacido coincide con una vulnerabilidad inmunológica mayor, así como con la posibilidad de presentar inflamación subclínica persistente. Cuanto mayor es la prematurez más inmaduro y vulnerable es el sistema inmune. La respuesta inmune en el RN prematuro no es simplemente hipo funcional o subdesarrollada sino funcionalmente distinta que la del RN a término y la del adulto. En nuestro estudio se observó que los recién nacidos prematuros tienen mayor riesgo de padecer sepsis neonatal, ya sea temprana o tardía que los nacido a término, lo cual coincide con diferentes artículos realizados en Latinoamérica. Los neutrófilos tienen un papel preponderante en la protección del RN contra infecciones. Sin embargo, ellos forman una muy baja proporción de células sanguíneas antes de las 32 SDG. En nuestro estudio sólo 30% de los pacientes presentaron alteraciones en los niveles de neutrófilos; las principales alteraciones en los estudios de laboratorio fueron alteraciones en la hemoglobina, alteración en los niveles de leucocitos y plaquetas en casi la mitad de los pacientes. Nuestra mayor limitación fue la toma de hemocultivos, aunque a la mayoría de los pacientes se tomó hemocultivo ya sea periférico o central, sólo se reportó crecimiento en menos del 20%, lo que representa un reto para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

Este trabajo tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo como lo son el riesgo de error y/o sesgos en la información, la potencial pobre calidad de la información que se recolecta y las dificultades en seleccionar un grupo control adecuado.

Aunado a esto, el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en ausencia de hemocultivo positivos, no ha dejado de ser un reto para el clínico y no se ha llegado a la unificación de criterios diagnósticos, además de que muchos de estos son subjetivos, haciéndolo más complicado.

Por otro lado, la sobrevida del RN pretérmino ha ido en aumento y cada vez más pacientes con prematurez extrema y en el límite de viabilidad ingresan en las UCINs, lo que representa un grupo de pacientes con presentación variada de las patologías propias del prematuro de acuerdo con su grado de inmadurez.

Aún con esto, y precisamente por el tipo de población del que se trata, los estudios retrospectivos son de gran utilidad al arrojar información que permita proponer trabajos prospectivos mejor enfocados y con mayor posibilidad de éxito, sin que su realización represente un riesgo injustificado para el RN prematuro.

CONCLUSIÓN

Las infecciones neonatales ocurren en las primeras semanas de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos patógenos, durante el periodo neonatal, la infección permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de grandes adelantos en el cuidado intensivo neonatal.

La inmadurez de las defensas del huésped neonatal es el principal factor riesgo que predispone al desarrollo de sepsis, las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección.

Es por ello la importancia de implementar medidas de prevención en el control prenatal para así realizar las intervenciones oportunas. De esta manera disminuyendo el riesgo infecciones en el neonato pretérmino o de término.

BILIOGRAFIA.

1. Fleischmann-Struzek, C. et al. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet. Respir. Med.* 6, 223–230.

2. CENETEC (2018) Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico del recién nacido, en el segundo y tercer nivel de atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: *Guía de Práctica Clínica*.
3. Bohanon, F. et al. (2018). Race, income and insurance status affect neonatal sepsis mortality and healthcare resource utilization. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 37, 178–184
4. Melville, J. y Moss, T. (2013). The immune consequences of preterm birth. *Front. Neurosci.* 7, 79
5. Simon, A., Hollander, G. y McMichael, A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 282
6. Shane, A., Sánchez, P. and Stoll, B. (2017). Neonatal sepsis. *The lancet.* 390, 1770-1780.
7. Ministerio de Salud del Perú (2007). Guía Técnica: Guías de Práctica Clínica para la atención del Recién Nacido 2007. *Biblioteca Central del Ministerio de Salud*.
8. Organización Mundial de la Salud (2018). Reducir la mortalidad de los Recién Nacidos Oestergaard M. et al. (2011) Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLoS Med.* 8, 100-1080.
9. Wynn J. et al. (2014). Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 15, 523–28.
10. Brocklehurst, P. et al. (2011). Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *New Engl. J. Med.* 365, 1201–1211.
11. Stoll B. et al. (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 126, 443–456.
12. Vergnano, S. et al (2005). Neonatal Sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 90, 220- 24.
13. Robinson D., Kumar P., y Cadichon S. (2008). Neonatal Sepsis in the Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med. Elsevier.* 9, 160-8.

14. Goldstein, B., Giroir, B., y Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 6, 2-8.
15. Bentlin M. et al (2010). Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome. *NeoReviews.* 11, 426435.
16. Ganatra H. y Stoll, B. (2010). International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 37, 501-23.
17. Rampersaud R., Randis T., y Ratner A. (2012). Microbiota of the upper and lower genital tract. *Semin Fetal Neonatal Med.* 17, 51–57.
18. Read J. et al. (2008) Prevention of mother-to-child transmission of viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 38: 274–97.
19. Bizzarro M. et al. (2011). The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis. *J Pediatr.* 158: 234–38.
20. Verstraete E., et al. (2015) Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 135, 1002–1014.
21. Sharma D. et al. (2018) Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31:1646–59.
22. S Vergnano et al. (2005). Neonatal Sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal;* 90:220- 24
23. Robinson DT, et al. (2008). Neonatal Sepsis in the Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med;* 9:160-8. Elsevier
24. Brahm Goldstein, et al. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med;* 6(1);2-8.
25. Bentlin MG, et als. (2010). Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome. *NeoReviews;* 11;e426-e435.
26. Ganatra HA, et al. (2010). International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol;* 37 (2): 501-23.
27. Murguía ST, et al. (2011). PAC Neonatología. Infectología Neonatal 1. Sepsis Neonatal:467-480

28. Couto RC. et al. (2007). C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis*; 11: 240–245.
29. Chiesa C. et al. (2000). Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med*; 26: 175–177.
30. Pizzini C. et al (2000). C-reactive protein and serum amyloid a protein in neonatal infections. *Scand J Infect Dis*; 32: 229 – 235.
31. Fischer JE. et al. (2003). A readers guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med.*;29(7):1043–51.
32. Vergano S. et al. (2005). Neonatal Sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*; 90:220- 24.
33. Bentlin MG. et al. (2010) Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome. *NeoReviews*; 11;e426-e435.
34. Ganatra HA. et al. (2010), International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis *Clin Perinatol*; 37 (2): 501-23.