



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN

EN PEDIATRÍA

**ASOCIACION DE HIPOFOSFATEMIA Y SEPSIS NEONATAL EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:

DRA.MARIA GUADALUPE LOPEZ REYES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

**MARZO DEL 2020- MARZO 2024
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO VILLA**

TUTORES:

DR. ULISES MENDOZA CORTES

CIUDAD DE MÉXICO MAYO 2024



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.



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN

EN PEDIATRÍA

**ASOCIACION DE HIPOFOSFATEMIA Y SEPSIS NEONATAL EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:

DRA.MARIA GUADALUPE LOPEZ REYES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

**MARZO DEL 2020- MARZO 2024
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO VILLA**

TUTORES:

DR. ULISES MENDOZA CORTES

CIUDAD DE MÉXICO MAYO 2024



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



ASOCIACION DE HIPOFOSFATEMIA Y SEPSIS NEONATAL
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
DEL
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA

AUTOR
MARIA GUADALUPE LOPEZ
REYES

Vo.Bo.

DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Vo. Bo.

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO

DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN, SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



ASOCIACION DE HIPOFOSFATEMIA Y SEPSIS NEONATAL EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA

AUTOR

MARIA GUADALUPE LOPEZ REYES

Vo. Bo.

DR. ULISES MENDOZA CORTES

ASESOR DE TESIS

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO ADSCRITO DEL SERVICIO DE
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES.
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor el doctor Ulises Mendoza Cortes , por creer en mi, por su paciencia, entrega, apoyo e interés en mi formación y en este proyecto , por sus enseñanzas y por ser ese gran ejemplo de ser humano y Neonatólogo.

A todos y cada uno de mis adscritos , por compartir sus conocimientos y experiencia profesional , por los consejos , los correctivos y la disciplina que son parte fundamental de esta maravillosa especialidad, por enseñarme a dejar el alma en cada vida puesta en nuestras manos .

A mi Jefa de enseñanza por la gran disposición , compromiso y disciplina por todo su entrega y apoyo con mi formación y con este proyecto.

A los directivos por su paciencia y apoyo facilitándonos los medios y recursos para concluir este proyecto.

A mi amada Institución que me dio la oportunidad de emprender este gran maravilloso viaje de aprendizaje llamado Pediatría, porque me permitió aprender tanto de paciente sano como del críticamente enfermo , por enseñarme que siempre podemos dar un extra por y para ellos.

Agradezco todos y cada uno de mis pacientes que me permitieron aprender de ellos y crecer profesional y personalmente por ser grandes maestros de vida; agradezco a sus padres que ponen en manos de nuestra Institución, la vida de lo más preciado que tienen; que son los niños; a todos ellos gracias.

A mis padres, Martha Reyes Quiroz y Javier López Pérez, por enseñarme a luchar por mis sueños , por su ejemplo de perseverancia y apoyo incondicional; por ser siempre mi pilar y refugio; por el gran amor incondicional que cada día me dan; por acompañarme en este viaje ; a ellos va dedicado cada uno de mis logros y no tengo más que agradecimiento amor y admiración hacia ellos.

A mi hermano Jorge Armando López Reyes , por su amor y apoyo incondicional, por estar para ahí en todo momento , ser ese ejemplo a seguir, a quien admiro; le dedico este logro.

Agradezco a dios, por darme la oportunidad y las facultades para lograr este tan anhelado sueño : que de pronto un día se convirtió en realidad, por rodearme de personas maravillosas que enriquecieron día a día el aprendizaje.

A mis hermanos de residencia por todas y cada una de las experiencias compartidas compartidas que nos hicieron crecer juntos y a quienes me llevo como regalo de vida.

INDICE

Resumen	4
I.Introducción	5
II.Marco teórico y antecedentes	
Marco Teorico.....	6
Antecedentes.....	11
III.Planteamiento de problema	14
Pregunta de investigación	15
IV.Justificación	15
V.Hipótesis	15
VI.Objetivo General	16
VII.Objetivos Especificos	16
VIII.Metodología	
8.1 Tipo de estudio	16
8.2 Población de estudio.....	16
8.3 Muestra.....	17
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	17
8.5 Variables.....	18
8.6 Mediciones e Instrumentos de Medición.....	21
8.7 Analisis estadístico de datos.....	21
Material y métodos.....	21
IX.Implicaciones éticas	22
X.Resultados	22
XI.Analisis de resultados	22
XII. Discusión	24
XIII.Conclusiones	25
XIV.Bibliografía	26
Índice de tablas	
Tabla 1. Variables Sociodemograficas.....	29
Tabla 2. Variables Clinicas.....	29
Tabla 3. Tabla cruzada entre diagnsotico e hipofosfatemia y tabla de correlacion	30
Tabla 4. Tabla cruzada de evolución clínica e hipofosfatemia y tabla de correlación	30

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, en nuestro país y a nivel mundial; los niveles bajos de fósforo sérico se encuentran con frecuencia relacionados con la evolución de los pacientes en la UCI en adultos ⁽¹⁾. Se ha estudiado que la disminución de los niveles de fósforo sérico se asocia con pacientes críticamente enfermos en especial con sepsis y choque séptico en adultos, donde la prevalencia va desde el 30% al 50% manteniendo correlación con la gravedad y la evolución.^(1,2)**Objetivo General:** Determinar si existe hipofosfatemia en los neonatos de término con diagnóstico de sepsis neonatal, así como la relación que existe entre la hipofosfatemia y sepsis neonatal.**Hipotesis.** ¿Existe hipofosfatemia en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo comprendido entre Enero de 2020 a Enero de 2023. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de corte longitudinal; con el objetivo de determinar, la asociación entre hipofosfatemia y la aparición de sepsis neonatal y la relación que guarda con la mortalidad y los días de estancia hospitalaria en los pacientes con sepsis ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Villa, durante el Periodo comprendido entre Enero de 2020 a Enero de 2023. Se tomó como muestra a todos los pacientes con el rango de edad de 0 a 28 días que presentaron el diagnóstico de sepsis neonatal y que contaron con cuantificación de niveles séricos de fosforo a su ingreso. **Resultados.** Dentro de los resultados que se obtuvieron encontramos que del total de la muestra que fueron 79 pacientes; 11 de ellos presento hipofosfatemia, que representa el 13.9% del total de la muestra estudiada siendo así que 68 pacientes no presentaron hipofosfatemia representando el 86.1%. Del total de pacientes estudiados 19 que representa el 24.1% del total; ameritaron ventilación mecánica invasiva; de los cuales 6 (31.5%) presento hipofosfatemia al ingreso; y 13(68.5%) de los pacientes que presentaron ventilación mecánica no presentaron hipofosfatemia . **Conclusiones:** Se concluyo que de la misma forma que sucede en adultos; en recién nacidos existe una relación positiva moderada entre el diagnóstico de sepsis y la presencia de hipofosfatemia ; además de que se guarda una relación positiva significativa con la evolución clínica hacia choque séptico ademas de que pacientes que presentaron niveles indetectables de fósforo presentaron mayor letalidad.

I.INTRODUCCION

El fósforo es un anión intracelular muy importante para llevar a cabo numerosos procesos fisiológicos. Recientemente se ha estudiado que la disminución de los niveles séricos de fósforo, está asociada con sepsis y choque séptico, correlacionado con la gravedad y los resultados clínicos en diversas Unidades de Cuidados Intensivos a nivel mundial en adultos; planteándose que la hipofosfatemia aumenta la estancia hospitalaria, aumenta los días en ventilación mecánica y la mortalidad, sin embargo; en la literatura también hay reportes contradictorios; donde no se ha encontrado asociación entre hipofosfatemia y las variables antes descritas, existiendo poca información; de la relación entre la hipofosfatemia y sepsis en neonatos, por lo cual; este fue el objeto de estudio de la presente tesis.

En neonatos, la hipofosfatemia se define como una concentración de fósforo sérico menor a 4 mg/dl; la incidencia de hipofosfatemia en enfermos hospitalizados varía en los distintos trabajos y en función del valor utilizado para su definición; la presencia de hipofosfatemia se asocia a mayor mortalidad en adultos en las Unidades de Cuidados Intensivos. Fisiopatológicamente la relación que guarda el fósforo con la sepsis se debe a la estimulación incrementada de la glucólisis dada por la respuesta metabólica en estos pacientes; con el consecuente incremento de las demandas de ATP y consecuentemente de fósforo en los pacientes con sepsis; esto se debe a que el fósforo, activa y desactiva enzimas y proteínas, mediante la pérdida o ganancia de grupos fosfatos, con lo que controla parte de la actividad celular y participa en el almacén de ATP, mediante la hidrólisis en la cual el fósforo es parte esencial; estos procesos incrementan la formación de compuestos fosforilados en el hígado y el músculo esquelético con el consiguiente paso de fósforo desde el espacio extra al intracelular, por lo que el fósforo sérico disminuye. La alcalosis metabólica que puede llegar a presentarse en neonatos con sepsis por diversas causas; estimula la glucólisis aunado a ayunos prolongados; agravando la hipofosfatemia por pérdidas renales, ya que el déficit de absorción de calcio acompañante da lugar a un hiperparatiroidismo secundario⁽³⁾.

La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, en nuestro país y a nivel mundial; los autores Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, Paterson DL, Irwin AD, en su estudio titulado "Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis" ⁽¹⁾ mencionan que la sepsis neonatal representa aproximadamente el 22 % de las muertes neonatales anuales a nivel mundial⁽²⁾. Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) apuntan a una reducción de la mortalidad neonatal en todos los países a menos de 12 muertes por cada 1000 nacidos vivos para 2030 ^(2,3). Existe una variación significativa en la incidencia de sepsis neonatal en todo el mundo, con escasez de

datos, particularmente de países de bajos ingresos. En países de ingresos medios y altos, se ha estimado que la sepsis neonatal ocurre en 2200 recién nacidos por cada 100 000 nacidos vivos, lo que equivale a 3 millones de casos de sepsis neonatal anualmente, con una tasa de mortalidad del 11 % al 19 %.⁽³⁾ Se ha informado que la incidencia de sepsis neonatal en países de ingresos medios es hasta 40 veces mayor que en países de ingresos altos.⁽⁴⁾

La mortalidad neonatal en México ha disminuido de manera significativa en los últimos treinta años, siendo de 20.6 en 1990 a 7.4 en el 2017 por 1,000 nacidos vivos. Las principales causas son prematuridad en un 28%, malformaciones congénitas 21%, posteriormente sepsis neonatal y asfixia perinatal. Es importante mencionar que en los últimos 15 años la tasa de mortalidad se ha mantenido en 7.2 en promedio; lo que representa, un gran reto y área de oportunidad para crear estrategias que nos permitan reducir el impacto de la sepsis en la carga de morbilidad ^(5,6) .

II. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

2.1 MARCO TEORICO

La sepsis neonatal es una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica ⁽¹⁾, asociada a disfunción orgánica que pone en riesgo la vida de los recién nacidos ⁽³⁾. El fósforo es un anión intracelular muy importante para llevar a cabo numerosos procesos fisiológicos. Recientemente se ha estudiado que la disminución de los niveles séricos de fósforo, está asociada con sepsis y choque séptico, correlacionado con la gravedad y los resultados clínicos en diversas Unidades de Cuidados Intensivos a nivel mundial en adultos; planteándose que la hipofosfatemia aumenta la estancia hospitalaria, aumenta los días en ventilación mecánica y la mortalidad, sin embargo; en la literatura también hay reportes contradictorios; donde no se ha encontrado asociación entre hipofosfatemia y las variables antes descritas, existiendo poca información; de la relación entre la hipofosfatemia y sepsis en neonatos, por lo cual; este fue el objeto de estudio de la presente tesis. ^(1,25)

El Tercer Consenso Internacional para la Definición de Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3) ⁴, definió la sepsis como una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una desregulación de la respuesta del hospedero frente a una infección. En los neonatos, la sepsis se clasifica dependiendo del momento de su inicio: Sepsis neonatal temprana aquella que inicia durante las primeras 72 h de vida, caso en el que la infección, como una infección placentaria o del tracto genital materno, es transmitida de manera vertical al neonato ⁵. Si la infección inicia desde las 72 horas hasta los 28 días de vida, se clasifica como sepsis neonatal tardía ⁶; la infección en este último grupo de pacientes es transmitida desde el ambiente hospitalario o la comunidad ⁵. Esta clasificación implica entonces diferencias en el modo de transmisión

posible de la infección, así como los posibles agentes etiológicos, por lo cual es de utilidad para decidir el tratamiento antibiótico inicial ⁷.

El riesgo de sepsis neonatal y la mortalidad tienen una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer, ya que en estas condiciones se encuentra un sistema inmune inmaduro, los pacientes están más expuestos a medidas como ventilación mecánica, hospitalización prolongada, inserción de línea central y otras medidas invasivas ⁵. Factores maternos como corioamnionitis, la ruptura prematura de membranas y niveles elevados de Proteína C reactiva (PCR) maternos también son factores de riesgo conocidos para SN temprana ^{8,26}.

La SN es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el RN, tanto pretérmino como a término ⁵. Según la Organización Mundial de la Salud, cerca de cinco millones de muertes anuales se deben a la SN ¹⁰. A pesar de la importancia a nivel mundial, el interés público en la sepsis es pobre aún ⁴.

La mayoría de casos de SN a nivel mundial tienen su origen en infecciones respiratorias o gastrointestinales ¹¹. El *S. agalactiae* o *Streptococcus del grupo B (SGB)* de *Lancefield* es el principal microorganismo asociado a SN temprana en el mundo ¹². Cerca del 70% de casos de SN tardía son por microorganismos grampositivos ^{7,26}.

Las manifestaciones clínicas de la SN no son específicas e incluyen rechazo al alimento, distrés respiratorio, neumonía, apnea, retraso del llenado capilar, frialdad de extremidades, intolerancia a la alimentación, inestabilidad térmica, hipotonía, convulsiones, abultamiento de la fontanela e ictericia prolongada ⁷. Las manifestaciones más severas son el choque, la coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica, entre otras ⁵. Estos hallazgos se pueden encontrar en muchas otras condiciones patológicas lo que dificulta el diagnóstico ⁵, sumado a que también pueden presentarse de manera tardía, empeorando el pronóstico para el Recien Nacido ^{5,26}.

El riesgo de SN y la mortalidad tienen una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer, ya que en estas condiciones se encuentra un sistema inmune inmaduro, los pacientes están más expuestos a medidas como ventilación mecánica, hospitalización prolongada, inserción de línea central y otras medidas invasivas ⁵. Factores maternos como corioamnionitis, la ruptura prematura de membranas y niveles elevados de Proteína C reactiva (PCR) maternos también son factores de riesgo conocidos para SN temprana ⁸.

Gran parte de la susceptibilidad, frecuencia y severidad de la sepsis neonatal se debe a las características del sistema inmune propias de la edad ¹¹. Debido al tiempo que necesita la maduración del sistema inmune adaptativo, los mecanismos de defensa

en los neonatos se fundamentan en el sistema inmune innato ³⁰. Sin embargo, los RN pretérmino con menos de 32 semanas de edad gestacional tienen su sistema inmune innato también inmaduro ¹¹, lo que los hace aún más vulnerables frente a procesos infecciosos ¹¹. De hecho, hasta el 25% de los RN prematuros con menos de 32 semanas de gestación desarrollan una infección sistémica severa dentro de su periodo neonatal ^{11,26}.

Particularidades del sistema inmune que afectan la inmunopatogénesis de la sepsis neonatal

La frecuencia de linfocitos T y B circulantes diferenciados a células de memoria y efectoras solo alcanzan hasta el 10% del total de linfocitos del RN¹¹. Los neutrófilos representan una cifra mínima de los leucocitos circulantes antes de las 32 semanas de gestación, además, tienen defectos en el reclutamiento, la actividad fagocítica, la expresión de moléculas de adhesión ² y liberación de péptidos antimicrobianos y especies reactivas de oxígeno (ROS). Adicionalmente, los RN pretérmino carecen de la habilidad de formar redes extracelulares y péptidos antimicrobianos que eliminan microorganismos mediante las especies reactivas de oxígeno ¹¹, limitaciones en el aclaramiento de estos componentes facilita la diseminación sistémica y el agravamiento del proceso séptico ²⁶. Los factores del sistema del complemento como C3a, Factor H, Factor I también están disminuidos en los RN pretérmino, lo que limita el reconocimiento, opsonización y aclaramiento de patógenos ¹¹. El plasma neonatal tiene una disminución importante en la actividad opsonizadora, comparada con los adultos, lo que incrementa el riesgo de sepsis ². Hay tres subtipos descritos de monocitos, según la expresión de CD14 y CD16 en su superficie; antes de las 29 semanas de gestación, la expresión de CD14 es baja ¹¹, lo que limita la función de reconocimiento inmune y presentación antigénica de estas células ¹¹. También, por debajo de las 24 semanas de gestación, poca actividad de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) es detectada. La actividad de los PRR incrementa significativamente hasta la semana 33 de gestación, cuando alcanza un nivel similar al del RN a término ¹¹. Inicialmente se produce la activación de los PRR endosomales, como los receptores Toll-Like (TLR, en inglés) 7, 8, y 9, luego los intracitoplasmáticos, como los receptores de dominio de oligomerización por unión de nucleótidos (NOD, en inglés), y los receptores NOD-like (NLR, en inglés), seguidos de los PRR extracelulares, como los TLR 1, 2, 4, y 5 ¹¹. La actividad del TLR 2, con un rol importante en el reconocimiento de *Staphylococcus coagulasa negativa*, se desarrolla tarde en la gestación ¹¹. La respuesta de Th mediada por IL-17 parece ser importante en prevenir la invasión de microorganismos a través de las mucosas y por microorganismos intracelulares ^{11,26}. Con el fin de promover esta respuesta, las células presentadoras de antígenos neonatales producen grandes cantidades de IL-1 β , IL-6, y de IL-23, no obstante, son producidas en bajos niveles en los RN pretérmino de menos de 29 semanas de gestación. En los neonatos, las funciones de

las células NK, tales como la desgranulación, la liberación de IFN- γ y factores citolíticos están disminuidas en comparación con las respuestas que se producen en individuos mayores ²⁶. También se conoce que las poblaciones de células dendríticas neonatales, tanto convencionales como plasmocitoides, muestran una disminución en la habilidad de producir múltiples citocinas asociado a la activación por medio de los TLR ^{7,26}.

La flora microbiana del útero, la placenta, el canal vaginal y la piel cercana se modifica cerca al nacimiento. En el caso de los RN a término, hay factores que promueven la colonización por microorganismos benéficos ¹¹. Este microbioma tiene un papel importante en la protección del RN contra infecciones ¹¹. Los RN a término que nacen por vía vaginal son colonizados por la flora cutánea, intestinal y vaginal de la madre ¹¹. En el caso de los RN pretérmino, más de la mitad nacen por cesárea, lo que probablemente altera la colonización normal, además, frecuentemente presentan algún déficit nutricional o están expuestos a tratamientos antibióticos prolongados, lo que puede alterar aún más la colonización normal y aumenta el riesgo de SN ¹¹. Estas alteraciones de la flora normal favorecen el crecimiento de su contraparte patógena ^{11,25}.

Los gérmenes aislados en la SN temprana están relacionados con la flora presente en la madre, adquirida al momento del parto o durante la gestación ⁷. La SN tardía puede ser causada por la entrada sistémica de bacterias ambientales vía catéter o por traslocación a través del intestino inmaduro, especialmente cuando ha sido comprometido, como en el caso de enterocolitis necrotizante ²⁹. El reconocimiento de los patógenos por células inmunes locales es el primer paso para el desarrollo de una respuesta inmune una vez que se ha comprometido la barrera epitelial ².

Las células inmunes reconocen patógenos intra y extracelulares por medio de estructuras microbianas características, o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, en inglés), mediante los PRR. Los PRR más estudiados han sido los TLR. Hay 10 tipos de TLR en humanos, cada uno con ligandos específicos ². El lipopolisacárido (LPS, o endotoxina) de las bacterias gramnegativas es el PAMP más estudiado, y es reconocido principalmente por el TLR 4 y su vía de señalización ²⁶ de la que hacen parte las proteínas de membrana CD14 y MD2 ². Otro PAMP bien conocido es el ácido lipoteicoico, de las bacterias grampositivas, el cual es reconocido por medio del TLR 2 ²⁶. Los RNA virales de doble cadena hacen su señalización por medio del TLR 3, un receptor intracelular ². Frecuentemente, un microorganismo estimula más de un tipo de TLR simultáneamente ².

Otros PRR intracelulares son los receptores NOD y los receptores NOD-like, que detectan peptidoglicanos de las bacterias grampositivas en el citosol, los receptores de lectinas tipo C, los receptores del Gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I, en

inglés) y los receptores RIG-like (RIR, en inglés), los cuales detectan RNA viral de doble cadena e inducen la producción de IFN-1^{2,11}. La activación de los PRR activa una cascada de señalización, en la que intervienen múltiples factores como el factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), el factor regulador de interferones 5 (IRF5, más relacionado con la vía de producción de interferones), que llevan finalmente a la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y del regulador de transcripción maestro NF-κB, lo que a su vez lleva a la expresión genética y producción de citocinas proinflamatorias^{2), (11), (16), (32)}. La señalización por medio de STAT6 lleva a la estimulación de la producción de citocinas antiinflamatorias¹¹. Las citocinas son moléculas pequeñas con una corta vida media, que va desde minutos hasta algunas horas, y tienen un papel central en la migración y activación de las células inmunes²⁵.

Recientemente, se ha señalado la importancia de los patrones moleculares asociados a daño (DAMP, en inglés), que son proteínas intracelulares que se liberan como respuesta a un estímulo nocivo, pueden también estimular los TLR, y además amplifican la respuesta de receptores como el receptor para los productos finales de la glicación (RAGE, en inglés), lo que perpetúa la respuesta inflamatoria debido a una traslocación de DAMP de la madre al feto en el contexto de SN²⁵. Las proteínas de alta movilidad del grupo de caja 1 (en inglés, HMGB-1) son DAMP importantes que señalizan por medio de los TLR 2, TLR 4 y por RAGE, y se han relacionado con la progresión de la sepsis a choque séptico². La sepsis se asocia con disregulación en la muerte celular, incluyendo autofagia, apoptosis y piroptosis¹, llevando a la liberación de DAMP que estimulan aún más la respuesta inflamatoria³. Las proteínas de choque térmico, otros DAMP conocidos, también señalizan a través de algunos TLR².

La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, en nuestro país y a nivel mundial; los autores Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, Paterson DL, Irwin AD, en su estudio titulado "Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis"⁽¹⁾ mencionan que la sepsis neonatal representa aproximadamente el 22 % de las muertes neonatales anuales a nivel mundial⁽²⁾.

2.2 ANTECEDENTES

En neonatos, la hipofosfatemia se define como una concentración de fósforo sérico menor a 4 mg/dl; la incidencia de hipofosfatemia en enfermos hospitalizados varía en los distintos trabajos y en función del valor utilizado para su definición; la presencia de hipofosfatemia se asocia a mayor mortalidad en adultos en las Unidades de Cuidados Intensivos. Fisiopatológicamente la relación que guarda el fósforo con la

sepsis se debe a la estimulación incrementada de la glucólisis dada por la respuesta metabólica en estos pacientes; con el consecuente incremento de las demandas de ATP y consecuentemente de fósforo en los pacientes con sepsis; esto se debe a que el fósforo, activa y desactiva enzimas y proteínas, mediante la pérdida o ganancia de grupos fosfatos, con lo que controla parte de la actividad celular y participa en el almacén de ATP, mediante la hidrólisis en la cual el fosforo es parte esencial; estos procesos incrementan la formación de compuestos fosforilados en el hígado y el músculo esquelético con el consiguiente paso de fósforo desde el espacio extra al intracelular, por lo que el fósforo sérico disminuye.²⁵ La alcalosis metabólica que puede llegar a presentarse en neonatos con sepsis por diversas causas; estimula la glicólisis aunado a ayunos prolongados ; agravando la hipofosfatemia por pérdidas renales, ya que el déficit de absorción de calcio acompañante da lugar a un hiperparatiroidismo secundario⁽³⁾.

La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, en nuestro país y a nivel mundial; los autores Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, Paterson DL, Irwin AD , en su estudio titulado “Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis” ⁽¹⁾ mencionan que la sepsis neonatal representa aproximadamente el 22 % de las muertes neonatales anuales a nivel mundial⁽²⁾.

El fósforo es un anión intracelular muy importante para llevar a cabo numerosos procesos fisiológicos. Durante mucho tiempo se ha informado que la disminución del fósforo está asociada con la sepsis y el choque séptico, correlacionado con la gravedad y los resultados clínicos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), planteándose que la hipofosfatemia aumenta la estancia hospitalaria, aumenta los días en ventilación mecánica y la mortalidad, sin embargo; en la literatura también hay reportes contradictorios donde no se ha encontrado asociación de la hipofosfatemia con las variables antes descritas.

Actualmente es aceptado que la patogénesis de la sepsis neonatal se caracteriza por una respuesta inmune bimodal excesiva o suprimida, cuyas dos fases pueden ocurrir simultáneamente ^{16,26}. El inicio de este proceso se da entonces como respuesta al reconocimiento por los PRR de los componentes de los organismos invasores, lo cual estimula la liberación de una variedad de citosinas ²⁵. El TNF- α , IFN- γ , la IL-1 β , la IL-6 y la IL-8 son citocinas proinflamatorias, abundantes en la primera fase de la SN, conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, en inglés)². La estimulación de los neutrófilos, plaquetas, células endoteliales y otras células inmunes llevan a la producción de mediadores biológicamente activos como el factor de activación plaquetaria, metabolitos del ácido araquidónico, histamina, bradicinina, proteínas del complemento, péptidos vasoactivos y óxido nítrico, mediadores

proinflamatorios que contribuyen con la respuesta inflamatoria sistémica característica del SIRS ²⁵. Se cree que el incremento moderado de estas citocinas proinflamatorias tiene un rol protector al promover las respuestas antimicrobianas, mientras que una elevación excesiva se asocia con lo que se conoce como tormenta de citocinas, se asocia con un desenlace fatal debido a fallas multiorgánicas ²⁶. La IL-10, IL-11, IL-13 y el factor de crecimiento transformante (TFG)- β son citocinas anti-inflamatorias², producidas en la segunda fase de la respuesta inmune, conocida como síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensadora (CARS, en inglés), especialmente en los pacientes con sepsis severa ²⁵. Estas citocinas antiinflamatorias bloquean la activación de los fagocitos, la fiebre, alteran la coagulación y disminuyen los niveles de mediadores vasoactivos. Los diferentes patrones de incremento de las citocinas pueden ayudar en la identificación del factor etiológico ^{24,26}

La disfunción inmune se relaciona con la progresión de la sepsis, debido a la disfunción de subpoblaciones de células T, incluyendo las células T reguladoras, cuya activación puede inhibir el exceso en la respuesta inflamatoria del huésped debido a la activación de las vías del TCR ²². Otras células con funciones inmunosupresoras son las células B reguladoras y las células dendríticas reguladoras ²². Las células B reguladoras ejercen su función inmunosupresora por la secreción de IL-10, mientras que las células T reguladoras pueden hacerlo también mediante inhibición por contacto al unir moléculas expresadas en su membrana, como el CTLA-4, TIM-3, y GITR, a su receptor en las células efectoras ²².

El estrés oxidativo que resulta de la respuesta del huésped frente a las endotoxinas de los microorganismos gramnegativos y a las exotoxinas de los grampositivos es responsable de la activación de radicales libres y citocinas proinflamatorias ²⁶. Aunque los neonatos en el contexto de una infección tienen mayor actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, en comparación con los adultos, los neonatos tienen menores niveles de agentes antioxidantes como vitamina E, β -carotenos y grupos sulfhidrilo, por lo cual, frente a un desbalance oxidativo y proinflamatorio, ocurre un significativo aumento en los niveles de PCR ²⁶.

Las alteraciones en la coagulación ocurren en casi todos los pacientes sépticos ^{23,26}. Durante un proceso infeccioso, la cascada de la coagulación empieza con el aumento de la expresión de factor tisular en los neutrófilos, monocitos o el endotelio, lo que lleva a un aumento de proteínas de la coagulación incluyendo el complejo trombina antitrombina, el inhibidor del activador del plasminógeno y el complejo plasmina- α 2 antiplasmina ². Además, también hay una inactivación de la proteína S y otras proteínas anticoagulantes, como la antitrombina III ². Estos desórdenes de la coagulación que se presentan en la sepsis pueden ir desde hipercoagulabilidad localizada, lo que es en realidad un mecanismo de defensa que tiene como fin limitar

la infección, pero que puede llevar a tromboembolismo y hasta coagulación intravascular diseminada (CID), caracterizada por la presencia de trombosis microvascular ². En el caso de sepsis por gramnegativos, es el LPS lo que induce la activación de tromboplastina tisular que promueve el desarrollo de CID ³. Luego de la aparición de CID, los desórdenes hemorrágicos se presentan debido al agotamiento de plaquetas y factores de la coagulación ²⁶. Los componentes del sistema de la coagulación tienen un papel en la modulación de la respuesta inflamatoria por lo cual la CID se asocia con mal pronóstico ²⁸. La sepsis también es una causa importante de trombocitopenia en los neonatos ⁶ y una reducción importante en el recuento de plaquetas ($<50 \times 10^9/L$) está asociado con incremento en el riesgo de sangrado ²⁸. La disminución en la función de las plaquetas en los RN pretérmino aumenta aún más el riesgo de sangrado ².

Durante la infección, la mielopoyesis en la médula ósea neonatal se disminuye rápidamente, lo que conduce a neutropenia, especialmente común en la SN por gramnegativos, lo que afecta negativamente la inmunidad antimicrobiana ². Los neutrófilos neonatales tienen reducida elasticidad en comparación con los neutrófilos en los adultos, lo que asociado a una presión arterial baja aumenta el riesgo de oclusión microvascular ². En los neonatos ocurre una agregación irreversible de los neutrófilos en el espacio vascular, lo que lleva a disminución en la diapédesis, depleción de las reservas medulares e incremento del riesgo de problemas de perfusión tisular, llevando finalmente a disfunción orgánica ².

Sustancias producidas por otras células inmunes como factores del complemento, citocinas, factores de coagulación y otras, también contribuyen con el desarrollo de SN ². La producción de histamina por los mastocitos como respuesta a la infección probablemente también esté asociada con el choque séptico ². Se ha visto que los mastocitos neonatales producen cantidades significativamente mayores de histamina en comparación con los mastocitos de adultos, lo que puede estar asociado con la vasodilatación y el desarrollo de choque ².

La activación excesiva en respuesta a la infección por medio de los TLR del endotelio puede llevar a dilatación y fuga vascular de líquidos y proteínas, por la acción de varias sustancias como citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, péptidos vasoactivos como el factor de activación plaquetaria, tromboxanos, leucotrienos, óxido nítrico, histamina, bradicinina, prostaglandinas, puede contribuir también con el desarrollo de hipovolemia y por último del choque séptico ².

Otros factores que contribuyen con el establecimiento del choque son la limitación del corazón del neonato para incrementar el volumen latido y la contractilidad, la vaso-regulación periférica anormal, alteraciones metabólicas y nutricionales, que incluyen aumento del gasto energético y el consumo de oxígeno, con una disminución en la función mitocondrial, ocasionada por la hipoxia y la presencia de ROS ².

El choque séptico termina llevando a una falla multiorgánica³, lo que se relaciona con un pronóstico ominoso, el bajo gasto cardiaco, la falla en la microcirculación, la formación de microtrombos y CID, puede llevar a compromiso de prácticamente todos los órganos, lo que termina por cobrar la vida del RN ².

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe hipofosfatemia en los neonatos de término con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo comprendido entre enero de 2020 a enero 2023?

La hipofosfatemia se ha asociado con la presencia de sepsis así como con la necesidad de ventilación mecánica y mayor duración de la estancia hospitalaria en pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos de diversos Hospitales; asociándose con disminución del índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, disminución del valor de presión arterial sistólica y aumento del riesgo presentación de taquicardia ventricular; además la hipofosfatemia se encuentra asociada con medicamentos tales como diuréticos, catecolaminas, insulina y glucosa. ⁽¹³⁾

Por lo cual estudiamos la importancia de monitorizar niveles de fósforo sérico durante la estancia hospitalaria, puntualizado que la medición rutinaria de los niveles séricos de fósforo no está generalizada en los pacientes al ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos por lo cual la hipofosfatemia no es detectada oportunamente, pudiendo incluso tener utilidad como marcador de sepsis.

La sepsis es una patología con alta mortalidad y morbilidad en todo el mundo, se reporta que al año aproximadamente 31 millones de personas se diagnostican con sepsis, de los cuales, al menos 6 millones de personas fallecen. La alta mortalidad en el mundo fue reportada entre el 27% y el 59% la cual varía de acuerdo con la clase de pacientes estudiados y a las características particulares de estudios de cohortes evaluadas. Se estima que en los Estados Unidos; hay 1.7 millones de casos de sepsis en adultos al año, lo que contribuye a 265000 muertes cada año. Este problema de salud, se da principalmente en países en vías de desarrollo, donde afecta y golpea la salud pública y la economía; sin embargo hacen falta estudios epidemiológicos sistematizados; una revisión M.C. Lucero Marion Paz Flores en su trabajo titulado "Hipofosfatemia en choque séptico, asociación con la mortalidad y estancia hospitalaria en la Unidad De Cuidados Intensivos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Trujillo, año 2022" menciona registros de hospitales como por ejemplo del hospital Nacional Edgardo Rebagliati en el que reportó una tasa de mortalidad del 39.48%, en el hospital Daniel Alcides Carrión con mortalidad registrada de 28.9%.⁽¹²⁾

A nivel mundial recientemente se ha estudiado que la hipofosfatemia se asocia con un peor resultado clínico cuando se evalúa la estancia hospitalaria en pacientes críticamente enfermos, la necesidad y duración de la ventilación mecánica, así como mayor mortalidad. ⁽¹⁰⁾

Ante este contexto y los diversos estudios que han destacado la relación entre hipofosfatemia y pacientes críticos con sepsis, consideramos la importancia de transcribir estos hallazgos en recién nacidos con sepsis estudiando si hay correlación en este grupo etario así como la relación que tiene la presencia de hipofosfatemia (niveles menores a 4mg/dl) durante estancia hospitalaria, con la presencia de sepsis; su evolución clínica y mortalidad.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe hipofosfatemia, en los pacientes neonatos de término con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo comprendido entre enero de 2020 a enero 2023

IV.JUSTIFICACIÓN

Determinar la utilidad de la monitorización de los niveles de fósforo durante la estancia hospitalaria, como marcador de sepsis neonatal en un Hospital de Segundo Nivel ya que es un recurso de fácil accesibilidad y bajo costo.

Determinar si la hipofosfatemia en neonatos de término tiene utilidad como marcador de sepsis neonatal y el impacto que tiene durante la estancia hospitalaria con la evolución clínica y la mortalidad, en un Hospital de Segundo nivel con coadyuvante diagnóstico.

V.HIPÓTESIS

HIPOTESIS (H1)

Existe hipofosfatemia en los neonatos de término con diagnóstico de sepsis neonatal y la presencia de esta se asocia a mayor estancia hospitalaria en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo comprendido entre Enero de 2020 a Enero 2023.

(HIPOTESIS NULA)

No existe relación entre hipofosfatemia en los neonatos de término con diagnóstico de sepsis neonatal y la presencia de esta no se asocia a mayor estancia hospitalaria en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo comprendido entre Enero de 2020 a Enero 2023.

VI.OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe hipofosfatemia en los neonatos de termino con diagnostico de sepsis neonatal asi como la relación que existe entre la hipofosfatemia y sepsis neonatal.

VII.OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los niveles de fosforo en los neonatos de termino, ingresados en la UCIN con diagnóstico de sepsis neonatal.
- Investigar la utilidad de los niveles de fosforo como marcador de sepsis neonatal en recién nacidos de termino
- Determinar la incidencia de hipofosfatemia neonatos de termino con sepsis neonatal
- Describir relación en días de estancia en la unidad de cuidados intensivos Neonatales en recién nacidos de termino que cursaron con hipofosfatemia y sepsis.
- Correlacionar los niveles de fósforo durante la estancia hospitalaria con la gravedad de la sepsis

VIII.METODOLOGIA

8.1TIPO DE ESTUDIO

Objeto del estudio: Clinico

Fuente de obtención de datos: Primarios

Tiempo en que se estudia el problema: Longitudinal

Control de las variables: Observacional

Fin o proposito: Descriptivo

Enfoque de la investigación: mixto

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se tomo como muestra a todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con el rango de edad de 0 a 28 días de vida extrauterina, que hayan nacido entre las 37-41 semanas de gestación (de termino), que presenten diagnóstico de sepsis neonatal y que cuenten con cuantificación de niveles séricos de fosforo durante su estancia hospitalaria, ingresados en el periodo comprendido entre Enero de 2020 a Enero de 2023.

8.3 MUESTRA

El tamaño de la muestra se obtuvo por conveniencia por el periodo establecido de los pacientes neonatos (0-28 días de vida ectrauterina) , de termino (37-41 SDG) , que se encuentren registrados con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediatrico Villa a que cuentan con toma de niveles de fosforo durante su estancia Hospitalaria.

8.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO

Se seleccionó a todos los pacientes neonatos de termino con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados en la Unidad de de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediatrico Villa durante durante un Perido de 3 años (Enero 2020-Enero 2023).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediatrico Villa con diagnostico de sepsis entre el periodo de Enero de 2020 a Marzo de 2023
- Expediente de pacientes hospitalizados
- Expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediatrico Villa con diagnostico de sepsis y cuantificacación de niveles sanguineos de fosforo .

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no cuenten con expediente completo

MARCO MUESTRAL

Se seleccionó a todos los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal y cuantificación de niveles de fosforo , ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediatrico Villa dentro del periodo comprendido de Enero de 2020 a Enero de 2023

RECURSOS HUMANOS

RESPONSABLE:

María Guadalupe López Reyes , Residente de tercer año de Pediatría del Hospital
Pediátrico Villa

ASESORES DE TESIS:

Dr. Ulises Mendoza Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Hospital Pediátrico Villa

RECURSOS MATERIALES.

Expediente clínico, hoja de recolección de datos, computadora con paquete de
office, hojas blancas, bolígrafos, conexión a internet.

8.5 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de su valoración.	Numérica continua.	Expediente clínico
EDAD GESTACIONAL	Valor utilizado para evaluar la maduración del neonato al nacimiento	Se estima mediante el test de capurro	Semanas de gestación	Test de Capurro reportado en certificado de nacimiento
RECIEN NACIDO	Producto de la concepción desde los 0-28 días de vida extrauterina	Recien nacido entre 0-28 días	Dias de vida transcurridos desde el nacimiento	Expediente Clínico
RECIEN NACIDO DE TERMINO	Recién nacido con edad gestacional calculada al nacimiento entre 37-41 SDG	Recien nacido entre 37- 41 SDG	Semanas de edad gestacional calculadas por Capurro al nacimiento	Test de Capurro reportado en certificado de nacimiento
SEXO	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Nominal	Expediente clínico, exploración física.

	de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.			
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Número de días de estancia hospitalaria.	Número de días de estancia en la Unidad de cuidados intensivos neonatales	Numérica continua	Expediente clínico
NIVELES DE FOSFORO EN SANGRE	Niveles de fosforo en sangre periferica	Cantidad de fosforo contenida en sangre periferica expresada en mg/dl	Cuantitativa continua	Expediente clinico /estudios de laboratorio
HIPOFOSFATEMIA	Niveles bajos de fosforo en sangre periferica acorde a la edad	Cantidad de fosforo baja contenida en sangre periferica considerama para recién nacidos de termino como menor a 4mg/dl	Cuantitativa continua	Expediente clinico /estudios de laboratorio
EVOLUCION CLINICA	Implica el proceso de cambio gradual en la transformación	Alta del servicio. <ul style="list-style-type: none"> • Bueno • Malo • Defunción 	Nominal	Expediente clínico

	de un estado biológico a otro			
USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona	Días de ventilación mecánica.	Numérica continua.	Expediente clínico

8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

- Se elaboro un protocolo de investigación y una hoja de recolección de datos que contiene las variables de interés.
- Se censaran en líneas de captura aquellos pacientes que cumplen los criterios de de inclusión y se registraran los nombres y expedientes
- Se hara la revisión de expedientes clinicos en el servicio de archivo del Hospital Pediatrico Villa
- Se recolectara información en una hoja de recolección de datos para posterior elaboración de hoja de calculo de Excel
- Se revisaran todos los registros y se describiran sus variables para el analisis estadistico
- Se realizara el analisis de los resultados con el progarma estadistico
- Se presentaran los resultados con tablas y graficas

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El plan de tabulación se llevó a cabo por médico residente de tercer año, se registraron los datos, la población se dividirá en 2 grupos; pacientes con sepsis neonatal con niveles séricos de fósforo normal y pacientes con sepsis neonatal que presentan hipofosfatemia. Se realizará una regresión lineal univariable y multivariable para caracterizar la asociación entre la hipofosfatemia al ingreso y la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de lo cual se realizará un análisis estadístico para conocer la relación que existe entre los niveles de fosforo en

relación con la presencia de sepsis. Los serán recabados de los expedientes clínicos completos de los pacientes.

La diferencia entre grupos se establecieron las variables cuantitativas por medios de la t de Student para muestras independientes cuando la distribución sea normal o paramétrica y por U de Mann cuando no sea paramétrica.

Para demostrar diferencias entre grupos mediante variables cualitativas se utilizará la prueba de chi cuadrada, prueba e Fisher de acuerdo con los criterios. El valor de significancia será establecido por un valor $p < 0.05$.

IX IMPLICACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a lo estipulado por la Ley General de Salud (Título quinto. Investigación para la Salud. Capítulo único), el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y por los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Acorde al Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este tipo de estudio se clasifica como “Investigación Con Riesgo Mínimo y menor que el mínimo”. Debido a que se trata de un estudio descriptivo y la única intervención es revisión de expedientes clínicos, sin riesgo para el paciente. Este estudio no requiere de firma de consentimiento informado por parte de los sujetos participantes.

X. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Dentro de los datos recabados en esta investigación, se obtuvieron los siguientes resultados:

Los resultados presentados en la Tabla 1 muestran las variables sociodemográficas analizadas en el estudio de esta investigación; La media de la edad en días fue de 4, con una desviación estándar de 6.97. Esto indica que, en promedio, los participantes tenían 4 días de edad, pero había una variabilidad considerable en los datos, con valores que oscilaban en aproximadamente 6.97 días alrededor de la media. La media de la edad gestacional en semanas fue de 38, con una desviación estándar de 1.23. Esto indica que, en promedio, los participantes tenían una edad gestacional de 38 semanas, con una variabilidad relativamente baja en los datos.

La media del peso al nacimiento fue de 2920 gramos, con una desviación estándar de 431.63 gramos. Esto indica que, en promedio, los participantes tenían un peso al nacer de 2920 gramos, pero había una variabilidad considerable en los datos, con valores que oscilaban en aproximadamente 431.63 gramos alrededor de la media. La media de los días de estancia hospitalaria fue de 10, con una desviación estándar de 10.73. Esto indica que, en promedio, los participantes tuvieron una estancia hospitalaria de 10 días, pero había una variabilidad considerable en los datos, con valores que oscilaban en aproximadamente 10.73 días alrededor de la media.

Se presenta el número y el porcentaje de participantes clasificados como femeninos (31, que representa el 39.2% del total) y masculinos (48, que representa el 60.8% del total). Además, el porcentaje de participantes en cada categoría de diagnóstico con diagnóstico de sepsis y sus complicaciones. Dentro de las categorías de complicaciones se incluyen; choque séptico (7, que representa el 8.9% del total), choque mixto (1, que representa el 1.3% del total), sepsis neonatal temprana (31, que representa el 39.2% del total), sepsis neonatal temprana + fortuito (3, que representa el 3.8% del total), sepsis neonatal temprana + taquipnea transitoria del RN (2, que representa el 2.5% del total), sepsis neonatal tardía (33, que representa el 41.8% del total) y sepsis neonatal tardía + neumonía intrauterina (2, que representa el 2.5% del total).

En la tabla 2 se observa que la media del nivel de fósforo al ingreso fue de 5.5 mg/dL, con una desviación estándar de 2.49 mg/dL. Esto indica que, en promedio, los participantes tenían un nivel de fósforo al ingreso de 5.5 mg/dL, pero había una variabilidad considerable en los datos, con valores que oscilaban en aproximadamente 2.49 mg/dL alrededor de la media.

Se presenta el número y el porcentaje de participantes clasificados como hipofosfatemia. La categoría "Si" indica que 11 participantes (13.9 % del total) presentaron hipofosfatemia, mientras que la categoría "No" indica que 68 participantes (86.1% del total) no presentaron hipofosfatemia. Los participantes que utilizaron ventilación mecánica, se indica que 19 participantes (24.1% del total) utilizaron ventilación mecánica, mientras que que 60 participantes (75.9% del total) no utilizaron ventilación mecánica.

De los participantes 12 participantes, que representa el 15.2% del total fallecieron mientras que el resto present una evolución clínica favorable (67 participantes, que representa el 84.8% del total).

La Tabla 3 muestra una tabla cruzada entre el diagnóstico y la presencia de hipofosfatemia, así como los totales en cada categoría. Además, se presenta el valor p para la prueba de chi cuadrado de Pearson y la correlación de Spearman.

En la tabla cruzada, se muestran las frecuencias de la presencia o ausencia de hipofosfatemia para cada categoría de diagnóstico. Las categorías de diagnóstico incluyen choque séptico, choque mixto, sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal temprana + fortuito, sepsis neonatal temprana + taquipnea transitoria del RN, sepsis neonatal tardía y sepsis neonatal tardía + neumonía intrauterina.

En cuanto a los resultados de las pruebas estadísticas, se muestra el valor p para la prueba de chi cuadrado de Pearson y la correlación de Spearman. El valor p de la prueba de chi cuadrado de Pearson es 0.627, lo que indica que no hay una asociación significativa entre el diagnóstico y la presencia de hipofosfatemia. Por otro lado, la correlación de Spearman es 0.451, lo que indica una correlación positiva moderada entre el diagnóstico y la presencia de hipofosfatemia.

XI. DISCUSIÓN

En la actualidad no contamos con estudios que demuestren el impacto de monitorizar y mantener niveles normales de fósforo sérico en recién nacidos críticamente enfermos con patologías como sepsis y choque séptico, en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, en nuestro país y a nivel mundial; dada su importancia; se estudio el impacto y papel del fósforo en sepsis neonatal, ya que el fósforo (P) es un anión crucial en la estructura y metabolismo celular. En neonatos la hipofosfatemia se define por una concentración de fósforo sérico menor a 4 mg/dl; la presencia de hipofosfatemia se asocia a mayor mortalidad en adultos en las Unidades de Cuidados Intensivos, sin embargo en neonatos no se ha documentado dicha asociación y fisiopatológicamente en pacientes con sepsis neonatal la estimulación de la glucólisis dada por la respuesta metabólica incrementa la formación de compuestos fosforilados en el hígado y el músculo esquelético con el consiguiente paso de fósforo desde el espacio extra al intracelular, por lo que el fósforo sérico baja, así como en alcalosis metabólica que estimula la glicólisis aunado a ayunos prolongados ; que agrava la hipofosfatemia por pérdidas renales, ya que el déficit de absorción de Ca acompañante da lugar a un hiperparatiroidismo secundario.

Dentro de los resultados que se obtuvieron encontramos que del total de la muestra que fueron 79 pacientes; 11 de ellos presento hipofosfatemia, que representa el 13.9% del total de la muestra estudiada siendo así que 68 pacientes no presentaron hipofosfatemia representando el 86.1%. Del total de pacientes estudiados 19 que representa el 24.1% del total; ameritaron ventilación mecánica invasiva; de los cuales 6 (31.5%) presento hipofosfatemia al ingreso; y 13(68.5%) de los pacientes que presentaron ventilación mecánica no presentaron hipofosfatemia .

De los participantes 12 participantes, que representa el 15.2% del total fallecieron mientras que el resto present una evolución clínica favorable (67 participantes, que representa el 84.8% del total) ; sin embargo del total de los pacientes fallecieron 12 que representa el 15.2% ; mientras el resto tuvo evolución clínica favorable (67 participantes, que representa el 84.8% del total: de los pacientes que fallecieron el 3 pacientes (25% de las defunciones) presento hipofosfatemia y de estos 2 pacientes(16.6%) presento incluso niveles indetectables de fosforo , siendo parte de los pacientes que presentaron deterioro clínico fatal durante sus primeras horas de estancia hospitalaria .

Dentro de las categorías de sepsis y sus complicaciones se incluyen ; choque séptico (7, que representa el 8.9% del total) de los pacientes con choque séptico 2 (que representa 28.5% del total de pacientes con choque séptico); presentaron hipofosfatemia ; choque mixto (1, que representa el 1.3% del total el cual no presento

hipofosfatemia), sepsis neonatal temprana (31, que representa el 39.2% del total) y de estos el 2.5% del total tuvo hipofosfatemia, sepsis neonatal temprana + fortuito (3, que representa el 3.8% del total) de los cuales 1 paciente (1.2% del total) presentó hipofosfatemia; para sepsis neonatal temprana + taquipnea transitoria del RN (2 pacientes en total sin presentar hipofosfatemia, que representa el 2.5% del total) y, sepsis neonatal tardía (33, que representa el 41.8% del total de los cuales 5 que representa un 6.3% del total curso con hipofosfatemia) y finalmente para sepsis neonatal tardía + neumonía intrauterina (2 pacientes, que representa el 2.5% del total de los cuales 1 presentó hipofosfatemia representando el 1.2% del total). Podemos observar en la tabla cruzada entre el diagnóstico y la presencia de hipofosfatemia, así como los totales en cada categoría que el valor p para la prueba de chi cuadrado de Pearson y la correlación de Spearman que el valor p de la prueba de chi cuadrado de Pearson es 0.033, lo que indica que hay una asociación significativa entre la evolución clínica y la presencia de hipofosfatemia. Además, la correlación de Spearman es 0.033, lo que indica una correlación positiva significativa entre la evolución clínica y la presencia de hipofosfatemia, lo cual evidencia que hay una relación positiva entre los niveles bajos de fósforo y la gravedad de la sepsis, además dentro del curso del estudio observamos que niveles bajos e incluso indetectables, se asociaron con mortalidad en neonatos de término; por lo cual resulta de gran importancia la detección oportuna de hipofosfatemia durante la estancia hospitalaria ya que esta medida nos permitirá la reposición temprana y oportuna con lo cual disminuimos los factores de riesgo que incrementan el riesgo de morbi-mortalidad; ya que si bien hacen falta más estudios al respecto; los resultados concuerdan con que esta medida puede impactar de forma positiva en la evolución con los pacientes con sepsis neonatal; puesto que al ser de fácil acceso y costo pudiera incluso representar un predictor de gravedad y mortalidad.

XII. CONCLUSIONES

En este estudio observamos que de la misma forma que sucede en adultos; en recién nacidos de término ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, existe una relación positiva moderada entre el diagnóstico de sepsis y la presencia de hipofosfatemia; además de que se guarda una relación positiva significativa con la evolución clínica en los pacientes con sepsis neonatal; durante el proceso se detectó que los pacientes con sepsis que ameritaron ventilación mecánica invasiva; un porcentaje nada despreciable del 24.1% presentó hipofosfatemia; que se asoció a pacientes que evolucionaron a choque séptico además de que la presencia de hipofosfatemia presentó una relación positiva significativa con letalidad; en estos pacientes, asociando niveles incluso indetectables de fósforo con deterioro clínico progresivo y desenlace fatal durante las primeras horas de estancia hospitalaria, lo cual nos da una línea de estudio para ampliar esta investigación y determinar si los niveles de fósforo pueden desempeñar un papel como marcador temprano de

gravedad y letalidad permitiendo crear estrategias para disminuir la morbimortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales, además de que representaría un indicador de fácil acceso y bajo costo, con un impacto positivo en la calidad de la atención neonatal; además de que se necesitan más protocolos de estudio que incluyan a neonatos pretermino. Por lo tanto destacamos la importancia de monitorizar los niveles de fósforo en recién nacidos desde su ingreso hospitalario.

XIII.PERSPECTIVAS

Este estudio nos da una línea de estudio para ampliar esta investigación con cohortes más grandes que nos permitan determinar si los niveles de fósforo pueden desempeñar un papel como marcador temprano de gravedad y letalidad permitiendo crear estrategias para disminuir la morbimortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

XIII.BIBLIOGRAFÍA

1. Meng, Y-X, Liu, Q-H, Chen, D-H, Meng Y. (2017) Pathway crosstalk network analysis identifies critical pathways in neonatal sepsis. *Comput Biol Chem*, 68:101-6.
2. Ho J, Zhang L, Liu X, Wong SH, Wang MHT, Lau BWM, et al. (2017) Pathological Role and Diagnostic Value of Endogenous Host Defense Peptides in Adult and Neonatal Sepsis: a systematic review. *Shock*. Jun 47(6):673-9.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. (2016 Febrero 2) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; 315(8):801-10.
4. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. (2018) Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J. Matern. -Fetal Neonatal Med*. Jun 18;(12).
5. Badr HS, El-Gendy FM, Helwa MA. (2018) Serum stromal-derived factor-1 (CXCL12) and its alpha chemokine receptor (CXCR4) as biomarkers in neonatal sepsis. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med*. 18;31(16):2209-15.
6. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. (2018) Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. *Microb pathog.*; (107)234-242.
7. Jeon JH, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. (2018) Positive maternal c-reactive protein predicts neonatal sepsis. *Yonsei Med J.*; 55(1):113-7.
8. Cetin O, Aydin ZD, Verit FF, Zebitay AG, Karaman E, Elasan S, et al. (2017) Is maternal blood procalcitonin level a reliable predictor for early onset neonatal sepsis in preterm premature rupture of membranes? *Gynecol Obstet Invest* 82(2):163-9.
9. Freitas FT de M, Romero GAS. (2017) Early-onset neonatal sepsis and the implementation of group B streptococcus prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: a descriptive study. *Brazilian J Infect Dis.*, 21(1): 92-7.
10. Gilfillan M, Bhandari V. (2017) Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: *Clinical practice guidelines. Early Hum Dev.*, 105:25-33.

11. Omran A, Maarooof A, Saleh MH, Abdelwahab A. (2018) Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 94(1):82-7.
12. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. (2019) Epidemiología de la sepsis en pediatría: primer estudio colombiano multicéntrico. *CES Medicina*.;1(23) :85- 92.
13. Nguyen DN, Stensballe A, Lai JC, Jiang P, Brunse A, Li Y, et al. (2018) Elevated levels of circulating cell-free DNA and neutrophil proteins are associated with neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis in immature mice, pigs and infants. *Innate Immun*; 18(6):524-36.
14. Khaertynov KS, Boichuk S V., Khaiboullina SF, Anokhin VA, Andreeva AA, Lombardi VC, et al. (2018) Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. *J Immunol Res*. (1):1-8.
15. Henderson R, Kim S, Lee E. (2018) Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: A systematic review and metanalysis. *Complement Ther Med*.;39(1):131-6.
16. Pravin-Charles M, Kalaivani R, Venkatesh S, Kali A, Seetha K. (2018) Evaluation of procalcitonin as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Indian J Pathol Microbiol*.;61(1):81.
17. Hahn W-H, Song J-H, Kim H, Park S. (2018) Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? *J Matern Neonatal Med*.;31(6):822-6.
18. Cortés JS, Fernández LX, Beltrán E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE.(2019) Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *MÉD.UIS* ;32(3):35 - 19. doi: 10.18273/revmed.v32n2-2019
20. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, Paterson DL, Irwin AD. (2021) Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 28;18(9):e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787. PMID: 34582466; PMCID: PMC8478175.
21. Organización Mundial de la Salud. (2018) Alcanzar los hitos nacionales de Every Newborn 2020: progreso del país, planes y avances. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud*.
22. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisssoon N. (2018) La carga global de la sepsis pediátrica y neonatal: una revisión sistemática. *Lanceta Respir Med*. 6 (3):223–30. doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8 IDPM:29508706
23. INEGI.- Comunicado de prensa Núm. 410/20 31 de agosto de 2020 Características de las defunciones fetales registradas en México durante 2019.
24. Acuerdo por el que se expide el Programa Institucional 2020-2024 del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. *Diario oficial de la federación*

25. Marion Paz Flores L. M.C. (2022) Hipofosfatemia en choque séptico, asociación con la mortalidad y estancia hospitalaria en la Unidad De Cuidados Intensivos del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray Trujillo, *PROYECTO DE INVESTIGACIÓN*.

26.CORTES, José S et al. (2019) Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Medicas* 32 pp.35-47. doi.org/10.18273/revmed.v32n3-2019005

Tabla 1: Variables sociodemográficas

VARIABLE	Estadística descriptiva
Edad, días	4 ± 6.97
Edad gestacional en semanas	38 ± 1.23
Peso al nacimiento en gr	2920 ± 431.63
Días de estancia hospitalaria	10 ± 10.73
Sexo, n(%)	
Femenino	31 (39.2%)
Masculino	48 (60.8%)
Sepsis y sus complicaciones(%)	
Choque séptico	7 (8.9%)
Choque mixto	1 (1.3%)
Sepsis neonatal temprana	31 (39.2%)
Sepsis neonatal temprana + fortuito	3 (3.8%)
Sepsis Neonatal Temprana + Taquipnea transitoria del RN	2 (2.5%)
Sepsis neonatal tardía	33 (41.8%)
Sepsis Neonatal Tardía + Neumonía intrauterina	2 (2.5%)

Tabla 2. Variables Clínicas

VARIABLE	Estadística descriptiva
Fosforo al ingreso en mg/dL	5.5 ± 2.49
Hipofosfatemia, n(%)	
Si	11 (13.9%)
No	68 (86.1%)
Uso de ventilación mecánica, n(%)	
Si	19 (24.1%)
No	60 (75.9%)
Evolución clínica, n(%)	
Defunción	12 (15.2%)
Favorable	67 (84.8%)

Tabla 3: Tabla cruzada entre diagnostico e hipofosfatemia y tabla de correlación

		Hipofosfatemia		Total
		Si	No	
Diagnóstico Sepsis Neonatal y sus complicaciones	Sepsis neonatal temprana	2	29	31
	Sepsis Neonatal Tardía	5	28	33
	Choque septico	2	5	7
	Choque mixto	0	1	1
	Sepsis Neonatal Temprana + Fortuito	1	2	3
	Sepsis Neonatal Temprana + Taquipnea transitoria del RN	0	2	2
	Sepsis Neonatal Tardía + Neumonía intrauterina	1	1	2
		11	68	79

	p. value
Chi cuadrada de Pearson	0.627
Correlación de Spearman	0.451

Tabla 4: Tabla cruzada evolución clínica e hipofosfatemia y tabla de correlación

		Evolución clínica		Total
		Defunción	Favorable	
Hipofosfatemia	Si	3	4	7
	No	9	63	72
Total		12	67	79

	p. value
Chi cuadrada de Pearson	0.033
Correlación de Spearman	0.033

