

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR**

FACULTAD DE MEDICINA

“VALORES DE INTERLEUCINA 6 EN SANGRE Y SU
RELACIÓN CON EL CUADRO CLÍNICO INICIAL DE
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA, EN RECIÉN NACIDOS
CON FACTORES DE RIESGO MATERNOS,
INGRESADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
DEL HOSPITAL GÍNECO - OBSTÉTRICO ISIDRO
AYORA EN EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL
2017.”

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICAS CIRUJANAS**

AUTORAS:

- **ANDREA GISELLE MORALES ACOSTA**
- **ANDREA ANAHÍ MENA CALDERÓN**

DIRECTOR:

DR. GALO SANCHEZ DEL HIERRO

QUITO, 2018

DEDICATORIAS

A Dios y mi Dolorosa por ser mi fuente de fuerza y amor en mi vida y mi carrera. A mis padres, quienes han sido pilar fundamental en mi vida y siempre me han dado su apoyo incondicional, por quienes el día de hoy soy quien soy. A mi hermana quien me ha enseñado el valor de la paciencia con los demás y en muchos aspectos de mi vida. A mis abuelas por orar día a día por mí y por quererme tanto. Les amo con toda mi alma.

Anahí

A Dios, por el infinito amor y bendiciones que me ha brindado todos estos años de vida. Mis padres quienes son el motor y ejemplo de cada día, gracias por estar presente no solo en esta etapa tan importante, sino en cada momento ofreciéndome y buscando lo mejor para mí.

Todos mis logros son el resultado de su esfuerzo y apoyo. Gracias por todo el sacrificio y la confianza depositada en mí. A mi hermano por ser mi apoyo y compañía y a mi abuela por tantas enseñanzas que me servirán para superar cualquier obstáculo. Realmente puedo decir que es gracias a ustedes, esta meta está cumplida.

Y a mi compañera de tesis y amiga Anahí, gracias por tu confianza y apoyo durante todos estos años de carrera, y por haber formado un excelente grupo de trabajo para lograr esta meta.

Andrea.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios, por guiarnos y bendecirnos en cada etapa de nuestras vidas y permitirnos culminar satisfactoriamente nuestra carrera. En el todo lo podemos.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por abrirnos sus puertas y educarnos no solo como profesionales sino también como seres humanos. A todos los profesores que no solo fueron educadores sino, amigos en este camino. Al Doctor Galo Sánchez del Hierro, por compartir sus conocimientos y brindarnos su tiempo para poder culminar satisfactoriamente la tesis.

Al Hospital Gineco - Obstétrico Isidro Ayora por darnos la oportunidad de realizar este trabajo de investigación, que de seguro será útil para futuros estudios.

A todos nuestros amigos que se convirtieron en familia, con quienes compartimos tiempo, experiencias y creamos momentos para toda la vida, en los pasillos de la universidad o de los hospitales que fueron nuestro segundo hogar.

TABLA DE CONTENIDO/ INDICE

Contenido

DEDICATORIAS	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
TABLA DE CONTENIDO/ INDICE	iv
INDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
ABREVIATURAS.....	3
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	4
CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1 SEPSIS NEONATAL	9
2.1.1 Definición.....	9
2.1.2 Clasificación.....	10
2.1.3 Sepsis neonatal temprana.....	10
2.1.4 Sepsis neonatal tardía.....	10
2.2 ETIOLOGÍA	11
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	13
2.3.1 Epidemiología Mundial.....	13
2.3.3 Epidemiología en Ecuador	13
2.4 FISIOPATOLOGÍA	14
2.5 FACTORES DE RIESGO.....	16
2.5.1 Factores de riesgo neonatales.....	17
2.5.2 Factores de riesgo maternos	18
2.5.3 Factores de riesgo ambientales.....	19
2.6 DIAGNÓSTICO.....	20
2.6.1 Manifestaciones Clínicas.....	21
2.6.2 Laboratorio	23
2.6.2.1 IL6	24
2.6.2.2 Hemograma	25

2.6.2.3 PCR	26
2.6.2.4 Hemocultivo	26
CAPITULO III. METODOLOGÍA	27
3.1. JUSTIFICACIÓN	27
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	28
3.3. HIPÓTESIS	28
3.4. OBJETIVOS	28
3.4.1. OBJETIVO GENERAL	28
3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3.5. MUESTRA DE ESTUDIO	29
3.6. ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE IL6.	29
3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	30
3.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	30
3.7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	31
3.8. VARIABLES DEL ESTUDIO	32
3.9 TIPO DE ESTUDIO:.....	38
3.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:	38
3.11ASPECTOS BIOÉTICOS:	39
3.11.1 CONFIDENCIALIDAD.....	39
3.11.2. ANONIMIZACIÓN DE DATOS.....	39
3.11.3. USO EXCLUSIVO DE INFORMACIÓN PARA ESTA INVESTIGACIÓN	39
3.12 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	40
3.12.1RECURSOS HUMANOS	40
3.12.2. RECURSOS FÍSICOS.....	40
CAPITULO IV. RESULTADOS	41
4.1 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO.....	41
4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	47
CAPITULO V. DISCUSIÓN	51
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	58
6.1 CONCLUSIONES.....	58
6.2. RECOMENDACIONES	59

6.3. LIMITACIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXOS	64

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Etiología de la sepsis neonatal de transmisión vertical.....	12
Tabla 2 Factores de riesgo para sepsis neonatal temprana y tardía	16
Tabla 3 Otros factores de riesgo para sepsis neonatal	20
Tabla 4 Signos y síntomas iniciales en la infección en el recién nacido	22
Tabla 5 Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal	23
Tabla 6 Variables del embarazo.....	32
Tabla 7 Variables del recién nacido.....	34
Tabla 8 Variables pruebas de laboratorio	35
Tabla 9 Variables signos y síntomas iniciales de sepsis neonatal temprana.....	36
Tabla 10 Características de la población de los recién nacidos con factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana ingresados en el servicio de neonatología del hgoia. Enero – junio del 2017	42
Tabla 11 Factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana de los recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del HGOIA. Enero – Junio 2017.....	43
Tabla 12 Signos y síntomas de clínica inicial de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal ingresados en el servicio de neonatología del HGOIA. Enero – junio 2017.	45
Tabla 13 Relación entre interleucina -6 y clínica inicial de sepsis neonatal temprana.....	47
Tabla 14 Relación entre interleucina -6 y las características demográficas de los recién nacidos	48
Tabla 15 Relación entre interleucina 6 y los factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana.....	49
Tabla 16 Relación entre interleucina 6 y 2 variables de clínica inicial de sepsis neonatal temprana.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la sepsis	15
Figura 2. Cinética de los biomarcadores	24
Figura 3. Distribución de la clínica inicial en recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal temprana ingresados en el servicio de neonatología del HGOIA. Enero – junio 2017.	44
Figura 4. Interleucina 6 positiva vs interleucina 6 negativa en los recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal temprana ingresados al servicio de neonatología del HOGIA.Enero – junio 2017	46

RESUMEN

Introducción: En el Ecuador, la sepsis neonatal ocupa la quinta causa de mortalidad infantil en menores de un año, en el año 2014 según el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo, 2014). Sus manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, sin embargo, siguen siendo el pilar fundamental para la sospecha diagnóstica y la adquisición de decisiones. En la actualidad los servicios de neonatología cuentan con varias pruebas de laboratorio para la detección de esta patología. Una de ellas la Interleucina 6 con una sensibilidad de 89% y un valor predictivo negativo de 91% lo que le confiere una alta eficacia en la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal temprana en comparación con otros métodos (Mishra, Jacobs, Luis, & Garland, 2006).

Objetivo: Determinar la relación entre los valores de interleucina 6 y el cuadro clínico inicial de sepsis neonatal temprana en recién nacidos con factores de riesgo maternos.

Metodología: Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo en 255 neonatos con factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana y resultados de interleucina -6 registrados en sus historias clínicas durante el periodo enero – junio del 2017. Se utilizó Odds Ratio (OR) y el test de X² para comparar las variables con el fin de determinar significancia estadística ($p < 0,05$) e intervalos de confianza del 95%.

Resultados: En el estudio se encontró una prevalencia de sepsis neonatal temprana del 9.1%. De los 255 casos el 71.4% (n=182) presentaron signos y síntomas de sepsis neonatal temprana y en el 31% (n=79) la IL6 fue positiva. De los signos y síntomas, la más frecuente fue la intolerancia alimentaria (42.4%), mientras que la sintomatología respiratoria fue la única característica que tuvo correlación estadísticamente significativa con los resultados de IL6 ($p=0.001$). Al combinar dos síntomas y/o signos fueron estadísticamente significativos temperatura + sintomatología respiratoria (OR=2.594; IC 95%: 0.962– 6.992; $p=0.052$), alimentación + taquicardia (OR=3.89; IC 95%: 0.90– 16.73; $p=0.050$) y alimentación + sintomatología respiratoria (OR=3.91; IC 95%: 1.81– 8.47; $p=0.000$). Al analizar los factores de riesgo maternos la vaginitis/ vaginosis si se correlacionó con los resultados de IL6 (OR= 2.28; IC 95%: 1.3 – 4.0; $p= 0.004$). al igual que corioamnionitis (OR=0.13; IC 95%: 0.01 – 1.06; $p=0.027$). De las características demográficas del recién nacido el peso fue el único que tuvo relación con los resultados de IL6 ($p=0.003$).

Conclusiones: Nuestro estudio concluyó que solamente los síntomas y signos respiratorios tienen relación con la interleucina 6, de la misma forma se encontró correlación al combinar dos signos y/o síntomas como: alimentación más sintomatología respiratoria, alimentación más taquicardia y temperatura más sintomatología respiratoria. A pesar de esto, en la literatura revisada encontramos que la interleucina -6 es un biomarcador útil si se hace un correcto uso del mismo, siguiendo protocolos en los cuales se establezca el modo adecuado de toma de la muestra. La clínica sigue siendo una herramienta fundamental para el diagnóstico oportuno y manejo adecuado de la sepsis neonatal temprana.

Palabras clave: Sepsis neonatal, interleucina 6, sepsis neonatal temprana, factores de riesgo maternos.

ABSTRACT

Introduction: In Ecuador, neonatal sepsis occupies the fifth cause of infant mortality in children, under one year of age, in 2014 according to the INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo, 2014). Clinical manifestations are usually nonspecific; however, it remains the fundamental pillar for diagnostic suspicion and decision making. At present the neonatology services have several laboratory tests for the detection of this pathology, one of them is Interleukin 6, which has a sensitivity of 79% and a specificity of 84%, that gives it high efficacy in the diagnostic suspicion of early neonatal sepsis in comparison with other methods (Mishra, Jacobs, Luis, & Garland, 2006).

Objective: To determine the relationship between the values of interleukin 6 and the initial clinical symptomatology of early onset sepsis in newborns with maternal risk factors.

Methodology: Descriptive, cross-sectional, retrospective study in 255 neonates with maternal risk factors for early neonatal sepsis and interleukin -6 results recorded in their clinical records during the period January - June 2017. Odds Ratio (OR) and the X² test were used to compare the variables in order to determine statistical significance ($p < 0.05$) and 95% confidence intervals.

Results: A prevalence of early neonatal sepsis of 9.1% was found in the study. Of the 255 cases, 71.4% ($n = 182$) presented signs and symptoms of early neonatal sepsis and in 31% ($n = 79$) IL6 was positive. Of the signs and symptoms, the most frequent was food intolerance (42.4%), while the respiratory symptomatology was statistically significant ($p = 0.001$). Combining two symptoms and / or signs, temperature + respiratory symptoms (OR = 2.594, 95% CI: 0.962- 6.992, $p = 0.052$), feeding + tachycardia (OR = 3.89, 95% CI: 0.90- 16.73; = 0.050) and feeding + respiratory symptomatology (OR = 3.91, 95% CI: 1.81- 8.47, $p = 0.000$) were statistically significant. Regarding maternal risk factors, vaginitis / vaginosis was correlated with IL6 results (OR = 2.28, 95% CI: 1.3-4.0, $p = 0.004$), as well as chorioamnionitis (OR = 0.13, 95% CI: 0.01 - 1.06, $p = 0.027$). About demographic characteristics of the newborn, the weight was the only one that was related to the results of IL6 ($p = 0.003$).

Conclusions: Our study concluded that only the symptoms and respiratory signs are related to interleukin 6, in the same way correlation was found when combining two signs and / or symptoms such as: feeding plus respiratory symptomatology, feeding plus tachycardia and temperature plus respiratory symptomatology. In spite of this, in the reviewed literature we found that interleukin -6 is a useful biomarker if it is correctly used, following protocols in which the appropriate way of taking the sample is established. The clinic continues to be a fundamental tool for the timely diagnosis and proper management of early neonatal sepsis.

Key words: Neonatal sepsis, interleukin 6, early onset sepsis, maternal risk factors.

ABREVIATURAS

rpm: respiraciones por minuto

IL6: Interleucina 6

RPM: ruptura prolongada de membranas

GBS: estreptococo del grupo b

MO: microorganismo

SNC: sistema nervioso central

VHS: virus herpes simple

RN: recién nacido

PMN: polimorfo nucleares

pg: picogramos

ml: mililitros

IGg: inmunoglobulina G

EG: edad gestacional

HGOIA: Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se conceptualiza “como un síntoma clínico que se caracteriza por la invasión y propagación de microorganismos como bacterias, hongos o virus a nivel del torrente sanguíneo en el neonato, que se puede manifestar dentro de los primeros 28 días de vida en neonatos a término y hasta 4 semanas después en neonatos pretérmino” (Naher & Khamael, 2013, págs. 19-22) . Esta población posee una mayor vulnerabilidad a las infecciones, debido a la interacción en la colonización materno – fetal y principalmente a la falta de madurez de las defensas físicas y celulares del neonato, “constituyéndose este el cimiento esencial en la patogénesis de la enfermedad” (Chauhan, Tiwari, & Jain, 2017, págs. 107-234) .

“Los patógenos invaden inicialmente la piel y/o mucosas respiratoria o digestiva del recién nacido. Posteriormente, atraviesan la barrera cutánea- mucosa llegando hasta el torrente sanguíneo para su posterior invasión sistémica” (Naher & Khamael, 2013).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2017): En el mundo el 46% de las muertes en niños menores de 5 años fueron de recién nacidos, de las cuales las infecciones ocuparon el segundo lugar.

“La infección neonatal aislada es responsable de aproximadamente 23,4% de la mortalidad en neonatos, es por esto que la sepsis neonatal es considerada la primera causa global de morbilidad y mortalidad en recién nacidos a término y pretérmino” (Chan, Lee, Baqui, Tan, & Black, 2013, pág. 10).

En Ecuador la sepsis neonatal pasó de ser la tercera, a ser la quinta causa de mortalidad en los últimos años, “con una tasa de 5,46 por cada 1000 nacidos vivos. Estas cifras se ven reflejadas gracias a las estrategias del sistema de salud del país en la prevención prenatal y perinatal de la sepsis neonatal” (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2012, págs. 797-802).

La sepsis neonatal se puede clasificar según su mecanismo de transmisión y de acuerdo al período de infección. En el primer caso se divide en sepsis de transmisión vertical la cual es producida por microorganismos procedentes del tracto genital de la madre (*E.coli*, *Streptococo del Grupo B*, *Bacterias Gram positivas*, *Listeria monocytogenes*, etc.), siendo responsables de casi 70% de las infecciones los patógenos *E.coli* y *Streptococo del Grupo B* (Chauhan, Tiwari, & Jain, 2017). Estos microorganismos pueden colonizar al feto por vía ascendente o al estar en contacto al momento del parto.

“El cuadro infeccioso generalmente se desarrolla durante la primera semana de vida, es por esto que también es llamada sepsis de inicio temprano” (Naher & Khamael, 2013).

La sepsis de transmisión nosocomial es producida por floras patógenas que se encuentran en los Servicios de Neonatología, en especial en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), donde el personal sanitario es el vehículo de transmisión de los microorganismos, al no cumplir con los protocolos de lavado de manos, así también, la contaminación de material e instrumentos de uso en las unidades. El cuadro infeccioso se desarrolla después de la primera semana de vida y se le conoce como sepsis neonatal de inicio tardío (Naher & Khamael, 2013).

Los factores de riesgo para sepsis neonatal “son aquellas características que determinan que, los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollen

infecciones”(Medina, Sandoval, & Duany, 2013) A estos se los puede clasificar en maternos, neonatales y relacionadas al periparto. Los factores de riesgo maternos asociados son: Ruptura prolongada de membranas mayor o igual a 18 horas, fiebre materna en el periparto mayor a 38°C, corioamnionitis con o sin RPM, infección génito-urinario materna en el parto o 15 días antes, líquido amniótico fétido y Bacteriuria materna (sintomática o asintomática), colonización del tracto genital con *Streptococo del grupo B*, nivel socioeconómico bajo y tactos vaginales frecuentes (Pami & Flores, 2014). Mientras que los neonatos poseen ciertas características que incrementa su susceptibilidad como: prematuridad, peso bajo al nacimiento, sexo masculino, APGAR menor a 6 a los 5 minutos, restricción de crecimiento intrauterino. Y los factores del periparto est n relacionados con los traumatismos durante el parto (vasos, piel, cuero cabelludo) (Pami & Flores, 2014, pág. 128).

La presentación clínica puede ser muy variada e inespecífica, tanto en la sepsis de inicio temprano como en la de inicio tardío, lo cual la convierte en una patología de difícil diagnóstico, sin embargo, existen signos y síntomas que pueden colaborar en su rápida identificación. La hipertermia, el distrés respiratorio y la taquicardia se presentan en un 50% de los casos, mientras que, la letargia, la disminución en la alimentación, el vómito, la ictericia, la hepatomegalia, la hipoperfusión y la hipotensión, se presentan entre el 25% y el 50%

(Moore & Wilson, 2011) .

La sepsis de inicio temprano tiene una presentación clínica muy variada y se puede confundir con otras patologías. La clínica inicial se caracteriza por: mala evolución, mala regulación de la temperatura, mala tolerancia a la alimentación, hipoactividad y taquicardia inexplicable. Al progresar la enfermedad puede presentar signos de agravamiento los cuales se dividen de

acuerdo al sistema afectado: Sistema digestivo (vómito 25%, distensión abdominal 17%, hepatomegalia 33%, ictericia 35% y diarrea en el 11%, sistema respiratorio (aleteo nasal, retracciones intercostales, respiración irregular, taquipnea, cianosis, quejido y apneas las cuales son las menos frecuentes se presentan sólo en el 38% de los casos y problemas neurológicos (hipoactividad, irritabilidad, temblores, convulsiones, hipotonía, fontanela tensa) (Moore & Wilson, 2011). La fase tardía de la sepsis neonatal de inicio temprano, se caracteriza por su afectación en el sistema cardiocirculatorio y hematológico. El cuadro clínico de la sepsis de inicio tardío “se caracteriza por una evolución más insidiosa, presentando: taquicardia inexplicable, aumento de la necesidad de oxígeno, dificultad para la alimentación, hipotermia o hipertermia, taquipnea >60 rpm, retracciones torácicas más graves e historia de convulsiones” (Ministerio de Salud Pública, 2015).

Para su correcto diagnóstico debemos hacer uso tanto de la clínica, así como, de exámenes complementarios. A pesar de que en la actualidad existen varias pruebas diagnósticas para sepsis neonatal, aún no existe un marcador analítico que nos ayude a confirmar o descartar con certeza la presencia de sepsis en el neonato.

En los últimos años se ha observado un especial interés en la investigación de ciertos biomarcadores y el papel que desarrollan en el diagnóstico de la sepsis neonatal. “Varios estudios sistemáticos y meta-análisis sugieren que estos biomarcadores poseen una sensibilidad del 98% y una especificidad del 95% en comparación con los cultivos microbianos” (Benitz, 2010, págs. 37-38).

En cualquier proceso inflamatorio incluyendo la infección, trauma o la isquemia se produce la activación, extravasación de monocitos y granulocitos produciendo citosinas pro inflamatorias

como interleucina 6,8, 1 β y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (MarcadorDePosición1) (Deleon, Shatuck, & Jain, 2015)

La interleucina 6 es una citocina proinflamatoria que se eleva en respuesta a procesos inflamatorios dada por los fibroblastos, células endoteliales y fagocitos. “Es el principal inductor de la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda como PCR y el fibrinógeno” (Fattah, Omer, S, & al, 2017). Puede ser analizada a través de la toma de muestra de sangre venosa, y sus niveles se elevan a su pico máximo a las 2 – 3 horas de vida volviendo a niveles basales a las 6-8 horas. Esta prueba tiene una sensibilidad 89% y un valor predictivo negativo del 91%. Haciéndola un biomarcador útil para la sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano, debido a su fácil extracción y su rapidez para detectarla.

“En la actualidad el hemocultivo sigue siendo una herramienta útil para la confirmación de la presencia de microorganismos, sin embargo, el mismo puede tardar de 48 a 72 horas para obtener un resultado y poder iniciar el tratamiento respectivo” (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009). De igual manera se conoce que el hemocultivo tiene una baja sensibilidad debido al uso de antibióticos intraparto, así como la toma de muestras insuficientes para el crecimiento de microorganismos. Es por esto que la clínica continúa siendo la principal referencia para el diagnóstico temprano, al igual que, un manejo adecuado.

CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 SEPSIS NEONATAL

2.1.1 Definición

En la actualidad no existe aún un consenso en cuanto a la definición de sepsis neonatal. “La sepsis neonatal es conocida por ser una situación clínica, que se puede o no asociar a una condición sistémica” (Shane, Sanchez, & Stoll, 2017). Se debe a la invasión de origen bacteriano, viral o fúngico del torrente sanguíneo del recién nacido y se puede presentar dentro de los primeros 28 días después del nacimiento. La definición de sepsis neonatal de forma habitual, se refiere también, al aislamiento en un fluido corporal estéril como son, la sangre y el líquido cefalorraquídeo de un microorganismo patógeno. Asociación Española de Pediatría, 2008; Guía de Práctica Clínica. Recién Nacido: Sepsis Neonatal Temprana, 2013).

La sepsis neonatal “es definida por la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) y la confirmación por hemocultivo de la presencia de un patógeno en este” (García, Montejo, Fernández, & Urueña, 2008). Y se clasifica de acuerdo al tiempo de aparición de los síntomas y signos en el recién nacido.

2.1.2 Clasificación

Sepsis neonatal temprana

La sepsis neonatal temprana o sepsis de transmisión vertical “es aquella que aparece dentro de las primeras 72 horas de vida y se asocia a transmisión vertical, es decir al contacto del recién nacido con los microorganismos que colonizan el área genital y perineal de la madre” (Ministerio de Salud Pública , 2013). Su transmisión se da por vía ascendente, lo cual indica que los microorganismos pueden alcanzar el líquido amniótico por su ascenso por el canal de parto; o por contacto directo del feto al momento del nacimiento por vía vaginal, con secreciones contaminadas de la madre.

Según la Asociación Española de Pediatría (2015) la presentación clínica más frecuente en la sepsis neonatal temprana es la neumonía, por lo cual es considerada la más grave. Se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad (10% - 30%).

Sepsis neonatal tardía

La sepsis neonatal tardía o sepsis de transmisión nosocomial, es aquella que se presenta después de las 72 horas de vida y su aparición puede darse hasta el término del periodo neonatal, es decir hasta los 28 días de vida. A diferencia de la sepsis neonatal temprana, esta se asocia al contacto del recién nacido con microorganismos del entorno hospitalario, es decir, en los servicios de neonatología por contacto con el personal sanitario o con material hospitalario contaminado. Se asocia a cuadros clínicos de bacteriemia y meningitis y su mortalidad es menor que en la sepsis de inicio temprano (10% - 15%). (Ministerio de Salud Pública(MSP), 2015)

La clasificación cronológica de la sepsis neonatal abre la posibilidad de errores, debido a que no toda sepsis neonatal de transmisión vertical se va a presentar dentro de las primeras 72 horas de vida del recién nacido, y esta puede presentarse de forma precoz. Por esto se recomienda clasificar a la sepsis según su mecanismo de transmisión (Ministerio de Salud Pública(MSP), 2015).

2.2 ETIOLOGÍA

La etiología de la sepsis neonatal en un mayor porcentaje está dada por microorganismos de origen bacteriano, y menos del 1% se presenta como MO causantes los virus y hongos. Los agentes etiológicos que con más frecuencia encontramos son el *Streptococo del Grupo B* y *E. coli*. “Estos agentes son causantes tanto de sepsis neonatal temprana, como sepsis neonatal tardía, sin embargo, representa los dos tercios en la sepsis neonatal temprana” (Edwards, 2017).

Otros agentes causantes de sepsis neonatal son: *E. faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *E. aureus*, *E. viridans* entre otros .En cuanto a *L. monocytogenes* se asocia sobre todo a sepsis neonatal temprana, y su aparición se da en brotes de listeriosis. La infección por *E. aureus* se asocia a infecciones que comprometen piel, huesos o articulaciones, es considerado un MO patógeno potente que puede incluir infección por *E. aureus* meticilino resistente (Edwards, 2017). Por otra parte los *Enterococos* se asocian más a infecciones en recién nacidos pretérmino. *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomona aeruginosa* son patógenos adquiridos en el medio hospitalario por lo que se asocian a sepsis neonatal tardía.

En cuanto a los MO de origen no bacteriano, los virus más frecuentes son: Virus Herpes Simple (VHS) y Enterovirus, los cuales se asocian principalmente a sepsis tardía. VHS es causante de una tasa de morbilidad y mortalidad elevada afectando a piel, ojos, boca y al sistema nervioso central (SNC), en su fase de diseminación a hígado, pulmones y glándula adrenal. Los Enterovirus se asocian al desarrollo de cuadros clínicos como meningoencefalitis, miocarditis y hepatitis. La Cándida es el MO de origen fúngico que se asocia más a sepsis neonatal, sobre todo en neonatos con tiempo de hospitalización prolongado, con acceso venoso central y peso bajo al nacimiento (<1500gr)

(Shane, Sanchez, & Stoll, 2017).

Tabla 1 Etiología de la sepsis neonatal de transmisión vertical

Tabla II. Etiología de las sepsis de transmisión vertical en el Grupo de Hospitales Castrillo.						
PATOGENO	Bienio 96-97 (N = 367)		Bienio 01-02 (N = 211)		Año 2006 (N = 97)	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
<u>GRAM – POSITIVOS</u>	293	79,8	134	63,5	58	59,8
EGB (<i>S. agalactiae</i>)	186	50,7	78	37,0	30	30,9
<i>E. faecalis</i>	33	9,0	21	9,9	11	11,3
Otros estreptococos	32	8,7	13	6,1	6	6,2
<i>L. monocytogenes</i>	5	1,3	7	3,3	7	7,2
Otros	37	10,1	15	7,1	4	4,1
<u>GRAM– NEGATIVOS</u>	74	20,1	73	34,6	36	26,8
<i>E. coli</i>	41	11,2	55	26,1	26	26,8
<i>Klebsiella</i>	10	2,7	7	3,3	4	4,1
<i>H. influenzae</i>	3	0,82	4	1,9	-	-
<i>Enterobacter</i>	3	0,82	3	1,4	3	3,1
Otros	17	4,6	4	1,9	3	3,1
<u><i>Candida sp</i></u>	-	-	3	1,4	3	3,1
<u><i>Ureaplasma U.</i></u>	-	-	1	0,5	-	-

Fuente: Tomada de (Asociación Española de Pediatría, 2008).

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

2.3.1 Epidemiología Mundial

La frecuencia de sepsis en los recién nacidos es de 0.5 – 5 casos por 1000 nacidos vivos. Se estima que la sepsis neonatal en el año 2013 causó la muerte de 430.000 RN en el mundo. “Su incidencia es mayor en RN pretérmino tardío que en los recién nacidos a término, con una incidencia de sepsis neonatal temprana y tardía en RN pretérmino tardío de 4.4 y 6.3 por 1000 nacidos vivos respectivamente” (Edwards, 2017).

La Asociación Española de Pediatría (2008) indica que la incidencia de sepsis neonatal pasó de ser del 2.4% en 1996 al 0.34% en el 2006.

Los sitios con mayor prevalencia de infecciones neonatales son: África Subsahariana, Sur de Asia y América Latina en donde el riesgo de fatalidad es del 9.8% con relación a las infecciones bacterianas severas (Chan, Lee, Baqui, Tan, & Black, 2013). En América Latina y El Caribe de todas las muertes en menores de 5 años, el 52% son muertes neonatales.

2.3.2 Epidemiología en Ecuador

En Ecuador en la década de 1990 al 2000, las enfermedades infecciosas en menores de un año ocupaban la primera causa de mortalidad infantil; para el año 2014 el Instituto Nacional de Estadística y Censo (2014) catalogó a la sepsis bacteriana del recién nacido como la quinta causa de mortalidad infantil, entre las principales causas de muerte en menores de un año, a una razón de 0.47 por 1000 nacidos vivos.

“En un estudio realizado en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca se determinó una prevalencia de sepsis neonatal del 11.5% en los niños hospitalizados en el servicio de neonatología” (Zea-Vera & Ochoa, 2015).

2.4 FISIOPATOLOGÍA

La sepsis inicia cuando un microorganismo patógeno se multiplica en un tejido y posterior, penetra a la circulación sanguínea. Existe deficiencias en la respuesta inmunológica en los recién nacidos, a nivel celular como humoral: Las células fagocíticas como los polimorfonucleares (PMN) y monocitos tienen una deficiencia en la migración, quimiotaxis y fagocitosis, además de síntesis retardada de Inmunoglobulinas y el feto es dependiente de las IgG de la madre, por otro lado los Linfocitos T tienen una baja citotoxicidad y una disminución en la diferenciación con los Linfocitos B, el complemento presenta inmadurez tanto en la vía alterna como en la clásica, existe una disminución en la remoción de antígenos en el sistema retículo endotelial, etc (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009).

Los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis neonatal son: Por vía ascendente desde los genitales maternos hasta la cavidad uterina, al momento del paso del feto por el canal vaginal durante el parto, diseminación hematológica a través de la placenta, siembra retrógrada desde la cavidad peritoneal, contaminación del feto o el recién nacido por procedimientos invasivos realizados intraútero o en la unidad de neonatología (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009).

La infección por vía ascendente se da en varias etapas: Colonización del tracto vaginal o cervical por agentes patógenos, los microorganismos ascienden a la cavidad uterina, invasión

de líquido amniótico y vasos fetales y el líquido infectado puede acceder al feto por varios mecanismos, el más común, la aspiración del líquido amniótico (Asociación Española de Pediatría, 2008).

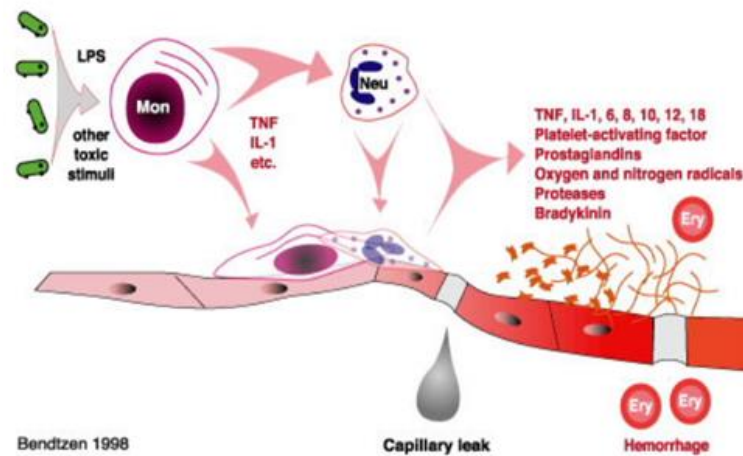


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la sepsis

Nota: Tomado de la Tesis doctoral Biomarcadores de sepsis en sangre de cordón para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz. (Rodríguez 2012)

Una vez que los microorganismos han ingresado al sistema del feto se produce el síndrome de respuesta inflamatoria fetal el cual es conocido como una condición subclínica y en términos de laboratorio se define como valores de interleucina 6 $> 11\text{pg/ml}$. En el plasma se puede encontrar aumento de: neutrófilos, factor estimulante de colonias de granulocitos, enzimas que digieren el colágeno tipo IV, metaloproteínasa, entre otras, que van a generar inflamación de los tejidos y causan cambios histológicos en el cordón umbilical, vasos coriónicos y corion (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009). La inflamación del cordón umbilical es conocida como funisitis, esta puede ocasionar una activación endotelial y trae como

consecuencia un fallo multiorgánico en el feto. Mientras que la inflamación coriónica es la causante de partos prematuros o ruptura prematura de membranas.

2.5 FACTORES DE RIESGO

Se puede decir que los factores de riesgo “son ciertas características que se asocian a la presentación de una enfermedad o de un evento estudiado, no siendo estas exclusivamente la causa sino que están asociadas con el evento” (Murillo, 2014). Es así que en la sepsis neonatal temprana se pueden dividir a los factores de riesgo en maternos, neonatales y ambientales.

Tabla 2 Factores de riesgo para sepsis neonatal temprana y tardía

12. Factores de riesgo ^{20, 11}

FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS DE INICIO TEMPRANO ²⁰	FACTORES DE RIESGO SEPSIS INICIO TARDÍO ¹¹
Maternos: 1. Ruptura prematura de membranas mayor a 18 h. 2. Fiebre materna 3. Corioamnionitis 4. Colonización de microorganismos del tracto genital materno 5. Infección genito-urinario materna en el parto 6. Líquido amniótico fétido 7. Bacteriuria materna Neonatales: 1. Prematurez 2. Peso bajo al nacer 3. Género masculino 4. Apgar a los 5 minutos menor a 6	1. Prematurez 2. Procedimientos invasivos a. Intubación endotraqueal prolongada b. Colocación de catéteres intravasculares c. Nutrición parenteral d. Drenajes pleurales 3. Hospitalización prolongada Hacinamiento hospitalario, falta de espacio físico.

Fuente: Guía de Práctica Clínica (GPC) (Ministerio de Salud Pública , 2013)

2.5.1 Factores de riesgo neonatales

Entre los factores de riesgo neonatales tenemos a la prematurez, bajo peso al nacer, sexo masculino y Apgar menor de 6 a los 5 minutos.

Prematurez: considerada como el principal factor de riesgo asociado a la sepsis neonatal temprana, afecta a 19 de cada mil prematuros nacidos. Debido principalmente a la inmadurez inmunológica en estos recién nacidos, esto se traduce a que los prematuros presentan niveles bajos de IgG en comparación con los nacidos a término debido a que la transferencia materno-fetal de estas inmunoglobulinas se da a partir de la semana 32 de gestación (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009). Además de la inmadurez y la deficiencia en la función de la barrera de la piel, membranas y mucosas. Así también ciertas células de defensa como neutrófilos y monocitos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis. Convirtiéndolo en un individuo con alto riesgo de contraer infecciones.

Bajo peso al nacer: “La mortalidad aumenta en recién nacidos con bajo peso al nacer, siendo el 20% de las muertes en este grupo a causa de la sepsis, además esta enfermedad se presenta de 8 por cada 1000 nacidos vivos con peso entre 1000 y 1500 gr”. (Torres, Elizondo, & Universitario, 2011).

Sexo masculino: En varios estudios se ha evidenciado el predominio de neonatos masculinos con un riesgo de 2 a 6 veces mayor para desarrollar sepsis neonatal. Una de las teorías propuestas sugiere la relación con un gen localizado en el cromosoma X que cumple la función de producción y síntesis en el timo de inmunoglobulinas, por tal motivo el sexo femenino tendría mayor resistencia al desarrollo de infecciones (Ramírez, M, Pérez, Jesús, & al, 2008).

2.5.2 Factores de riesgo maternos

La sepsis neonatal temprana se manifiesta principalmente durante las primeras 72 horas de vida es por esto que usualmente es el resultado a la exposición de microorganismos de origen materno. Es así que entre los principales factores de riesgo maternos tenemos: la ruptura prolongada de membranas más de 18 horas, infección a las vías urinarias, vaginitis, vaginosis, corioamnionitis, etc.

Ruptura prolongada de membranas: Existe evidencia que la tasa de presentación de ruptura prolongada de membranas (RPM) puede ser tan alta como el 75% generando un alto riesgo tanto para infecciones neonatales como para la prematurez (Torres, Elizondo, & Universitario, 2011).

Se define la RPM como una solución de continuidad de las membranas mayor a las 18 horas. Se ha encontrado una asociación directa con la sepsis neonatal sobre todo RPM de más de 18 horas. Si la ruptura supera las 24 horas la probabilidad aumenta 10 veces más.

Infección génito-urinario materna: Constituido por la infección de vías urinarias, vaginitis y vaginosis principalmente las no tratadas o parcialmente tratadas, este grupo es uno de los principales factores de riesgo prenatal, ya que la presencia de ciertos microorganismos en el canal del parto puede inducir a una colonización por vía ascendente o por contacto directo con el feto produciendo infecciones neonatales (Devel, 2018, págs. 240-247)

“Dentro de las infecciones del canal vaginal encontramos al EGB, presentándose de forma temprana afectando cerca de 1 cada 200 recién nacidos expuestos, en especial a niños prematuros” (Zelaya, Cruz, & Espinoza, 2011).

Corioamnionitis: Se define como la infección intraamniótica que compromete los tejidos maternos (decidua, miometrio), tejidos fetales (membranas amnióticas y coriónicas), líquido amniótico y cordón umbilical. Esta infección está dada por la colonización de la cavidad amniótica por ciertos microorganismos, la cual se puede dar por diferentes vías:

- Ascenso de microorganismos desde el tracto genital (vagina – cérvix)
- Diseminación a través de vía hematológica
- Siembra retrógrada a través de las trompas de Falopio.
- Introducción de microorganismos a través de procedimientos invasivos (amniocentesis)

“Para el diagnóstico clínico se considera los siguientes signos y síntomas: fiebre materna, taquicardia materna, taquicardia fetal, sensibilidad uterina, olor fétido de líquido amniótico y leucocitosis. Siendo esta patología una importante causa de morbimortalidad tanto fetal como materno” (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009).

2.5.3 Factores de riesgo ambientales

Dentro de los factores de riesgo ambientales se puede mencionar la vía de parto, la vía vaginal se considera de mayor riesgo para sepsis neonatal ya que el niño está en contacto directo con los microorganismos patógenos del canal vaginal y aumenta aún más el riesgo cuando el parto no ha tenido las medidas de asepsia y antisepsia adecuadas, o durante el trabajo de parto ha tenido tactos vaginales a repetición (más de 3 veces) aunque los niños que nacen por cesárea no quedan exentos de presentar la enfermedad (Zelaya, Cruz, & Espinoza, 2011).

La estancia hospitalaria prolongada en los servicios de neonatología preferentemente en las UCIN, los procedimientos invasivos de material contaminado como catéteres, sondas, etc, son factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.(Fernández et al. 2008)

Otros factores de riesgo para sepsis neonatal se describen en la tabla a continuación (TABLA 3):

Tabla 3 Otros factores de riesgo para sepsis neonatal

Tabla 1. Factores favorecedores del desarrollo de sepsis en el neonato	
Inmadurez del sistema inmune	
– Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino)	
– Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de Linf. T,...)	
Exposición a microorganismos del tracto genital materno	
– Infección amniótica por vía ascendente	
– Contacto con microorganismos durante el parto	
– Parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis)	
Factores periparto	
– Traumatismos de piel, vasos, ..., durante el parto	
– Scalp de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos	
Procedimientos invasivos en UCI	
– Intubación endotraqueal prolongada	
– Colocación de catéteres intravasculares	
– Alimentación intravenosa	
– Drenajes pleurales	
– Shunts de líquido cefalorraquídeo	
Incremento de la exposición postnatal	
– Presencia de otros neonatos colonizados	
– Hospitalización prolongada	
– Plétora hospitalaria	
– Escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo)	
Pobres defensas de superficie	
– Piel fina, fácilmente erosionable (pretérmino)	
Presión antibiótica	
– Aparición de microorganismos resistentes	
– Infección fúngica	

Fuente: Tomada de Asociación Española de Pediatría (2008)

2.8 DIAGNOSTICO

Para el correcto diagnóstico de la sepsis neonatal se debe utilizar las siguientes herramientas:

La Historia Clínica (detección de factores de riesgo infeccioso)

- Exploración física (determinar signos y síntomas)
- Exámenes complementarios

(Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009)

El diagnóstico de la sepsis neonatal es uno de los principales desafíos para el personal de salud, debido a que en los neonatos la presentación clínica puede ser muy inespecífica y llegar a confundir con otras patologías del recién nacido. Es por esto que se han propuesto varios criterios para definir los grados de certeza de sepsis neonatal basados en variables clínicas y laboratorio. **Sepsis confirmada** “es aquella en la que hay signos clínicos de infección más hemocultivo positivo” (Zea-Vera & Ochoa, 2015, págs. 1-13). **Sepsis probable** existen signos clínicos de sepsis, al menos dos resultados de laboratorio alterados pero con hemocultivo negativo. **Sepsis posible** cuando no presenta sepsis clínica, hemocultivo negativo pero con proteína c reactiva (PCR) mayor a 10 mg/dl. **Sepsis descartada** si no cumple ninguno de los criterios anteriormente mencionados (Zea-Vera & Ochoa, 2015).

En el Ecuador se cuenta con la Guía de Práctica Clínica de Sepsis Neonatal donde muestra el algoritmo de diagnóstico de esta enfermedad (ANEXO 3).

2.6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas que presentan los recién nacidos con sepsis neonatal son inespecíficos, ya que estos incluso pueden confundir con otras patologías neonatales tales como enfermedad de membrana hialina, hemorragia intracraneal, taquipnea transitoria del RN, cardiopatías congénitas, infección vírica congénita, síndrome de aspiración meconial, etc. (Zelaya, Cruz, & Espinoza, 2011).

Es por esto que la observación clínica de los signos y síntomas durante las primeras 48 horas de vida es un pilar fundamental para la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal temprana.

Alrededor del 85% de los neonatos con sepsis presentan clínica en las primeras 24 horas de vida, el 5% entre las 24-48 horas y el 10% después de las 48 horas (Zelaya, Cruz, & Espinoza, 2011).

La clínica inicial que se presentan en las primeras 24 horas de vida del recién nacido comprometen varios sistemas del neonato como se resume en el siguiente cuadro:

Tabla 4 *Signos y síntomas iniciales en la infección en el recién nacido*

Síntomas	
Generales	Fiebre, inestabilidad de la temperatura, “mala evolución”, mala alimentación y edema
Sistema Gastrointestinal	Distensión abdominal, vómito, diarrea y hepatomegalia
Sistema Respiratorio	Apnea, disnea, taquipnea, retracciones intercostales, cianosis y estridor
Sistema Cardiovascular	Petequias, palidez, frío, diaforesis, taquicardia, hipotensión o bradicardia
Sistema Nervioso Central	Irritabilidad, letargia, temblor, hiporeflexia, hipotonía, convulsión, reflejo de Moro anormal, respiraciones irregulares, fontanela abombada.
Sistema Hematológico	Ictericia, esplenomegalia, palidez, petequia, purpura o sangrado
Sistema Renal	Oliguria

Fuente: Tabla Signos y síntomas de infección neonatal (Shane, Sanchez, & Stoll, 2017)

Así también pueden presentar sintomatología más grave en la fase tardía, aumentando la mortalidad del recién nacido:

Tabla 5 Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal

Tabla III. Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal	
CLÍNICA INICIAL	
"No va bien". Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia).	
Dificultades para la alimentación. Apatía. Taquicardia inexplicable.	
FASE DE ESTADO.- Se acentúa la clínica inicial y además:	
Síntomas digestivos:	Síntomas respiratorios:
- Rechazo de tomas	- Quejido, aleteo, retracciones
- Vómitos/diarrea	- Respiración irregular
- Distensión abdominal	- Taquipnea
- Hepatomegalia	- Cianosis
- Ictericia	- Fases de apnea
Signos neurológicos:	
- Apatía/Irritabilidad	
- Hipotonía/hipertonía	
- Temblores/convulsiones	
- Fontanela tensa	
FASE TARDIA.- Se acentúa la clínica anterior y además:	
Signos cardiocirculatorios:	Signos hematológicos
- Palidez/cianosis/moteado ("aspecto séptico")	- Ictericia a bilirrubina mixta
- Hipotermia, pulso débil	- Hepatoesplenomegalia
- Respiración irregular	- Palidez
- Relleno capilar lento	- Púrpura
- Hipotensión,	- Hemorragias,

Fuente: Tomado de Asociación Española de Pediatría, Sepsis del Recién Nacido, 2008

LABORATORIO

En la actualidad no existe ninguna prueba de laboratorio que confirme o descarte con seguridad la presencia de un cuadro de sepsis en el recién nacido.

El marcador ideal debería tener las siguientes características: permitir un diagnóstico precoz con una sensibilidad alta y además tener la capacidad de informar sobre el pronóstico del paciente. (Coronell et al., 2009)

INTERLEUCINA-6

La IL6 es una citosina proinflamatoria, producida por varias células de defensa como monocitos, macrófagos, fibroblastos y linfocitos B y T, etc. Este marcador es estimulado por procesos de inflamación sistémica, y sus valores aumentan cuando está expuesto a las toxinas de los microorganismos bacterianos, es decir que se libera en las primeras horas del proceso infeccioso en el individuo. La sensibilidad en sangre de cordón umbilical de la IL6 es del 87-100%, con un valor predictivo negativo de 93-100%, sin embargo esta citosina tiene una vida media corta y los valores en sangre bajan rápidamente con el pasar del tiempo y el tratamiento antibiótico. A las 24 horas en algunos individuos los valores de IL6 son casi indetectables. (Coronell et al., 2009)

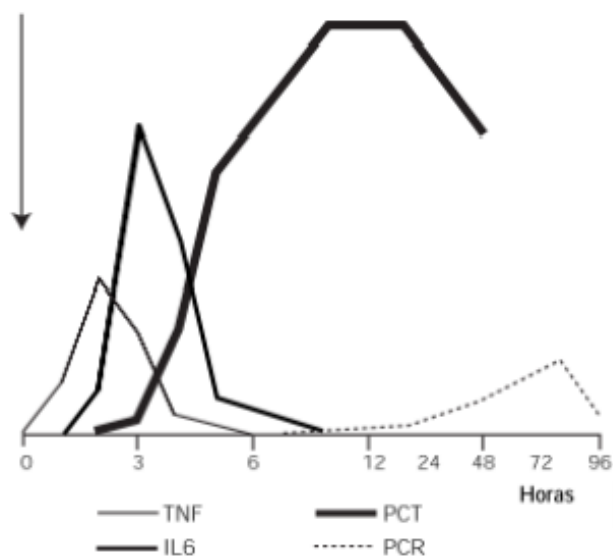


GRÁFICO 2 Cinética de los Biomarcadores

Fuente: Couderc, R., Mary, R., & Veinberg, F. (2004).

La IL6 alcanza su pico máximo de concentración a las 4-6 horas y desciende de forma rápida, es por esto que esta citosina podría ser cuantificada a partir de la primera hora de infección. El punto de corte es de 50pg/ml aunque esto puede variar dependiendo de la técnica de análisis bioquímico de cada laboratorio y la población. (Romero, 2011)

Otra de las funciones de la IL6 que recientemente ha sido estudiada, es en el diagnóstico etiológico de la sepsis neonatal, en donde se encontró que los niños que presentaron microorganismos gramnegativos presentaron valores 10 veces más altos de IL6 que los que tenían solamente diagnóstico de septicemia confirmada, así también se encontró que los neonatos con sepsis por micosis presentaban valores más bajos de IL6. (Istemi H., Gamze, Nurdan, & Serife S., 2015)

Se debe considerar a la IL6 como un biomarcador de inicio temprano que debería analizarse junto a otros biomarcadores de inicio tardío como es el PCR (Coronell et al., 2009). Encontrándose una sensibilidad de 85-99% para el diagnóstico de sepsis neonatal, al momento de asociarlos. (Romero, 2011)

HEMOGRAMA

El recuento y las características de los leucocitos en sangre periférica sigue siendo uno de los indicadores más útiles para diagnosticar un proceso infeccioso, debido también al bajo costo y a la rapidez de los resultados de esta prueba. Aunque sus resultados se pueden ver modificados por la presencia de ciertas patologías como: hipertensión materna, enfermedad hemolítica, fiebre materna, etc. (Coronell et al., 2009)

Para el diagnóstico de infección incluye:

- Leucocitosis mayor de 25.000 por mm³ después del primer día de vida
- Plaquetas igual o menor a 150.000 por mm³
- Granulaciones tóxicas en neutrófilos
- Neutrófilos menor 1.500

(Zuñiga, 2010)

PCR

Es un reactante de fase aguda, sintetizado por los hepatocitos y regulado por la IL6 e IL1. Aunque no está muy claro cuál es el papel de este biomarcador se conocen varias funciones como: activador del complemento, actúa en la primera línea de defensa inmunológica y en el metabolismo lipídico. La producción de este reactante se da luego de 4 a 6 horas después del estímulo y el máximo nivel sanguíneo se da a las 36- 48 horas (Coronell et al., 2009).

Una única determinación de PCR al inicio de la presentación clínica en los neonatos con sepsis, es incapaz de diferenciar los pacientes sanos de los que presentan sepsis. Es por esto que se recomienda determinaciones seriadas de PCR para evaluar la evolución del cuadro de sepsis neonatal. (Romero, 2011).

HEMOCULTIVO

Considerada como “Gold Estándar” para el diagnóstico de sepsis, sin embargo en neonatología solamente el 30% de los resultados resultan positivos, debido principalmente al uso de antibióticos en la madre, muestra insuficiente y mal procesamiento de la muestra. La sensibilidad de esta prueba es 30-40% con 1 ml de sangre, mientras que con 3ml puede llegar hasta el 70-80%. (Coronell et al., 2009).

CAPITULO III. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años a nivel mundial la incidencia de la sepsis neonatal ha ido disminuyendo más no la mortalidad y morbilidad en especial en los países en vía de desarrollo. Es el caso de nuestro país la sepsis neonatal aún se considera como la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad (Instituto Nacional de Estadística y Censo , 2014). Convirtiéndose en un verdadero desafío para el personal de salud, ya que la clínica en los neonatos es poco específica y se puede confundir con otras patologías.

A nivel mundial se han creado nuevas estrategias no invasivas para la sospecha diagnóstica de esta patología, como es la interleucina – 6. En Ecuador algunos hospitales utilizan ciertos marcadores biológicos como la procalcitonina, pcr y la biometría hemática para la sospecha de la sepsis neonatal teniendo una menor sensibilidad y especificidad en relación con la interleucina- 6. Hace pocos años el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora empezó hacer uso de la cuantificación de interleucina-6 en sangre, en neonatos como método de sospecha diagnóstica precoz de sepsis neonatal, sin embargo, no se ha investigado a profundidad la utilidad ni la relación de esta prueba con el cuadro clínico en nuestro medio. Es por esto, la necesidad de realizar más estudios de este nuevo biomarcador no invasivo y relacionarlo con la clínica inicial de la sepsis neonatal para que el personal de salud encuentre en la interleucina 6 una herramienta útil para la sospecha clínica que colabore con el diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis neonatal de inicio temprano, y de esta manera, disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad causadas por la sepsis neonatal.

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación está encaminada a responder la siguiente pregunta: ¿Existe relación entre la clínica inicial de la sepsis neonatal de inicio temprano y la elevación del biomarcador interleucina 6 de sangre?

3.3. HIPÓTESIS

- Los valores elevados de interleucina -6 tiene relación directa con la aparición de síntomas y signos clínicos iniciales de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos con factores de riesgo maternos.

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si existe relación entre los resultados de interleucina 6 y el cuadro clínico inicial de sepsis neonatal temprana en recién nacidos con factores de riesgo maternos.

3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a los neonatos con factores de riesgo materno mediante la revisión de las historias clínicas realizadas en el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora en el periodo enero - junio 2017

- Determinar las manifestaciones clínicas iniciales en los neonatos con factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana nacidos en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora en el periodo enero - junio 2017.
- Conocer los resultados de interleucina -6 de los neonatos con o sin cuadro clínico inicial para sepsis neonatal temprana nacidos en el Hospital Gineco- Obstétrico Isidro Ayora en el periodo enero - junio 2017.

3.5. MUESTRA DE ESTUDIO

La población que se estudió fue, 3301 neonatos nacidos en el Hospital Gineco – Obstétrico Isidro Ayora durante el periodo de enero – junio 2017, Para la recolección de datos y elaboración de la base de datos se revisaron las 3301 historias clínicas, de las cuales 301 pacientes con factores de riesgo maternos tuvieron diagnóstico de sepsis neonatal temprana, sin embargo por no cumplir los criterios de inclusión se excluyeron a: 6 pacientes que presentaron otras patologías (cardiopatías, malformaciones, etc.), 30 pacientes que no registraban valores de interleucina 6 y 10 pacientes que fueron ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Participaron un total de n= 255 pacientes de los cuales se obtuvieron los resultados del estudio.

3.6. ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE IL6.

El análisis bioquímico de la sangre del recién nacido se realizó en plasma, la muestra fue colocada en tubo rojo sin anticoagulante, con previa centrifugación a 4000 rpm durante 6 minutos.

El biomarcador IL6 se determinó en el analizador COBA E601 y COBA E401 , mediante, inmunoensayo de electro quimioluminiscencia. El equipo es calibrado cada semana.

Los valores de referencia utilizados por el laboratorio son:

<7 – 62.0	Normal
62.1 – 130.9	SRIS
131 – 345.9	Sepsis
346 – 658.9	Sepsis severa
>659	Choque séptico

3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Recién Nacidos Prematuros Tardíos (34-36,6 EG), a término (37 – 41,6 EG) y postérmino (>42 EG) (14) atendidos en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora durante el periodo de enero- junio 2017 que:

- Presenten factores de riesgo materno para desarrollo de sepsis neonatal temprana (ruptura prolongada de membranas > 18 horas, corioamnionitis, fiebre materna, infección de las vías urinarias en los últimos 15 días e infección vaginal en los últimos 15 días sin tratamiento.) (TABLA 8)

- Que hayan ingresado al Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora
- Que hayan o no presentado cuadro clínico inicial de sepsis neonatal temprana (TABLA 11)
- Tengan cuantificación y resultados de interleucina -6. (TABLA 10)

3.7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Recién nacidos prematuros extremos (<27 semanas EG), muy prematuros (28-31,6 semanas EG), prematuros moderado (32-33,6 semanas EG) (Imagen 1) atendidos en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora durante el periodo de enero - junio 2017 (14)
- Recién nacidos que hayan ingresado a Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora.
- Recién nacidos con otras patologías de base (malformaciones congénitas, cardiopatías, etc.)
- Recién nacidos que no cuenten con cuantificación ni resultados de interleucina -6

3.8. VARIABLES DEL ESTUDIO

Tabla 6 Variables del embarazo

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA
RUPTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS DE MÁS DE 18 HORAS	Solución de continuidad o pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, en un embarazo mayor de 20 semanas de gestación (MSP,2013)	Tiempo (>18 horas) transcurrido desde el momento en que se rompen las membranas hasta el momento del trabajo de parto. Comprobado por: -Cristalografía: Positiva -Hidrorrea Macroscópica	Cualitativa	1: SI 2: No
INFECCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS	La existencia de gérmenes patógenos en la orina por infección de: uretra, uréteres, vejiga o el riñón (Guía práctica clínica MSP, 2014)	Reporte en la Historia Clínica (Formulario 051) (ANEXO1)	Cualitativa	1: SI 2: No
	Infección del tracto genital femenino	Presencia de flujo transvaginal al realizar el		1: SI

VAGINOSIS VAGINITIS	/ ocasionada por diversos agentes patógenos, caracterizada por secreción anormal, irritación local, prurito vulvar. (Guía práctica clínica MSP, 2014)	tacto vaginal Tiempo: últimos 15 días antes del parto	Cualitativa	2: No
CORIOAMNIONITIS	La inflamación aguda de las membranas placentarias (amnios y corion), de origen infeccioso que se acompaña de la infección del contenido amniótico, esto es, feto, cordón y líquido amniótico (Palacio. M, Cobo. T, 2012).	1.- Fiebre materna > 37.8°C 2.- y dos o más de los siguientes criterios clínicos menores: - Taquicardia materna - Taquicardia fetal (>160) - Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm3). - Irritabilidad uterina -Líquido amniótico de mal olor , purulento - Leucorrea vaginal maloliente.(Palacio. M, Cobo. T, 2012)	Cualitativa	1: SI 2: No
FIEBRE MATERNA INTRAPARTO	El aumento de temperatura materna durante el parto de causa infecciosa o no infecciosa, asociada a secuelas maternas y neonatales. (Maayan – Metzger A, 2006)	Una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (persistente a pesar de tratamiento antitérmico o 2 determinaciones separadas 4-6 horas) durante el parto o menos de 24 horas posparto. (Maayan – Metzger A, 2006)	Cualitativa	1: SI 2: No

Tabla 7 Variables del recién nacido

VARIABLE	INDICADOR	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA
SEXO	Características fisiológicas con las que nacen mujeres y hombres	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
EDAD GESTACIONAL	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional, expresada en semanas y días completos(Guía práctica clínica MSP, 2014) (ANEXO2)	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prematuro Tardío: 34-36,6 días 2. A término precoz: 37-38,6 días 3. A término completo: 39-40,6 días 4. A término tardío: 41-41,6 días 5. Post término: mayor 42 semana
PESO	Es la primera medida del peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento. (Ahued, Fernandez del castillo, Uriza, 2002)	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Muy bajo: 1000- 1499 gr 2. Bajo Peso: 1500 – 2499 gr 3. Normal: 2500 – 4000 gr 4. Macrosómico: > 4000 gr

TIPO DE PARTO	Vía por la que se da la terminación del embarazo.	Cualitativa	1. Vaginal 2. Cesárea
----------------------	---	-------------	--------------------------

Tabla 8 *Variables pruebas de laboratorio*

VARIABLE	INDICADOR	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA
INTERLEUCINA 6 DE SANGRE	Principal citosina pro inflamatoria medible en sangre dentro de las primeras 24 horas de vida del Recién nacido(Nora Hofer & Wilhelm Müller, 2015)	Cualitativa	Positiva: ≥ 62.1 pg/ml Negativa: $\leq 62,1$ pg/ml

Tabla 9 Variables signos y síntomas iniciales de sepsis neonatal temprana

VARIABLE	INDICADOR	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA
MALA REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA	Se define como un aumento o disminución de la temperatura rectal de > 1,5° C dentro de las 3 horas independientemente de si se excedieron o no los límites superior e inferior de temperatura. (Hofer Nora MW and RB, 2012)	Cualitativa	1 SI: Hipotermia: < 36.0° C Fiebre: >38.5 °C 2 NO: Temperatura corporal central normal, axilar o rectal: 36,0 - 38,5 °C
INTOLERANCIA A LA ALIMENTACIÓN	Se define como la incapacidad para digerir alimentos por vía enteral, caracterizada por la presencia de distensión abdominal, vómito y alteración en la progresión del aporte enteral (Moore TA. Feeding intolerance, 2011)	Cualitativa	1: SI 2: No
ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA	Supone la abolición de las capacidades de percepción y de reacción. Es una manifestación inespecífica, de diversos procesos patológicos, alterando el nivel de conciencia, o el contenido. (Frigola JDEJ, Normiella CM, 2000)	Cualitativa	1: SI: Irritable Letárgico 2: No: Alerta

TAQUICARDIA INEXPLICABLE	Aumento de la frecuencia cardiaca del recién nacido sin ninguna causa (patología de base, malformación cardiaca) (Pérez RO et al., 2015)	Cualitativa	1: SI: > 180 lpm 2: NO: < 180 lpm
-------------------------------------	--	-------------	--------------------------------------

3.9 TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, tomando como fuente de información las historias clínicas físicas de los neonatos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora en el periodo de enero - junio 2017.

3.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Una vez recolectados los datos a través de las historias clínicas perinatales (formulario 051) (ANEXO 1) y neonatales físicas, se trasladaran al paquete estadístico SPSS. En una primera parte se realizará el cálculo de las distribuciones de frecuencias de las variables de las características del embarazo (TABLA 6), las variables del recién nacido (TABLA 7), la variable de prueba de laboratorio (TABLA 8) y las variables de signos y síntomas iniciales (TABLA 9), χ^2 de Pearson, O.R., valor de p e intervalos de confianza para los factores de riesgo. El valor de $p < 0,05$ fue tomado en cuenta para significancia.

La segunda parte se realizará la correlación de las variables de signos y síntomas iniciales, las características demográficas de los recién nacidos y los factores de riesgo maternos con la variable de prueba de laboratorio respectivamente (TABLA 8).

3.11 ASPECTOS BIOÉTICOS:

3.11.1 CONFIDENCIALIDAD

La información que las historias clínicas nos proporcione y que se recogerá durante la investigación solamente será revisada por las investigadoras. En la base de datos de este estudio cada paciente del cual se revise la historia clínica tendrá un número asignado como participante, y NO CONSTARÁ SU NOMBRE NI SU CÉDULA DE CIUDADANÍA, para mantener su anonimato. La información será guardada en una computadora, asegurada con clave y codificada. Las investigadoras harán todo lo posible para proteger su confidencialidad.

3.11.2. ANONIMIZACIÓN DE DATOS

Los nombres, apellidos, números de cédula y número de historia clínica serán reemplazados por un número que se asignará a cada participante durante la sistematización de datos, de esta forma nos aseguraremos que los datos personales de cada participante queden en el anonimato y no sean usados para otros fines.

3.11.3. USO EXCLUSIVO DE INFORMACIÓN PARA ESTA INVESTIGACIÓN

Todos los datos recolectados serán usados exclusivamente para la realización de nuestra tesis con título ***“VALORES DE INTERLEUCINA 6 EN SANGRE Y SU RELACIÓN CON EL CUADRO CLÍNICO INICIAL DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA, EN***

RECIÉN NACIDOS CON FACTORES DE RIESGO MATERNOS, INGRESADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GÍNECO - OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA EN EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL 2017:

3.12 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.12.1 RECURSOS HUMANOS

- Investigadores: Andrea Giselle Morales Acosta y Andrea Anahí Mena Calderón

3.12.2. RECURSOS FÍSICOS

- Historias clínicas Obstétricas (físicas)
- Historias clínicas perinatales (formulario 051) (físicas)
- Historias clínicas Neonatales (físicas)
- Textos bibliográficos. (físico – electrónicos)
- Materiales de oficina.
- Internet.
- Programa SPSS

CAPITULO IV. RESULTADOS

En el Hospital Gineco - Obstétrico Isidro Ayora durante el periodo de Enero a Junio del 2017 se registraron 3301 nacimientos, de los cuales se revisó sus respectivas historias clínicas, para identificar los recién nacidos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se incluyó en el estudio a 301 pacientes, e de los cuales se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión: 6 pacientes que presentaron otras patologías (malformaciones congénitas, cardiopatías, etc.), 30 pacientes no contaban con valores de interleucina-6 y 10 pacientes que fueron ingresados a cuidados intensivos neonatales.

Encontrándose una prevalencia de sepsis neonatal temprana en nuestro estudio de 9,1 % durante el periodo de enero a junio del 2017 en HGOIA.

Participaron un total de n= 255 pacientes de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

4.1 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En cuanto al sexo de los recién nacidos, de las 255 historias clínicas revisadas, se encontró un ligero predominio del sexo masculino, con el 54,1% (n=138), mientras que el sexo femenino representa el 45,9% (n=117).

La edad gestacional de los recién nacidos esta fue dividida en varias categorías, niños prematuros tardíos con el 26,7% (n=68), a término precoz con el 22% (n=56), a término

completo con el 42,7% (n=103) y en menor proporción los a término tardío 7,8% (n=20) y post término representan apenas 0,8% (n=2).

Tabla 10 Características de la población de los recién nacidos con factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana ingresados en el servicio de neonatología del hgoia. Enero – junio del 2017

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEXO		
FEMENINO	117	45.9%
MASCULINO	138	54.1%
TOTAL	255	100%
EDAD GESTACIONAL		
PREMATURO	68	26.7%
TARDÍO		
A TÉRMINO	56	22.0%
PRECOZ		
A TÉRMINO	109	42.7%
COMPLETO		
A TÉRMINO	20	7.8%
TARDÍO		
POST TÉRMINO	2	0.8%
TOTAL	255	100%
PESO		
MUY BAJO	8	3.1%
BAJO PESO	60	23.5%
NORMAL	180	70.6%
MACROSÓMICO	7	2.7%
TOTAL	255	100%
TIPO DE PARTO		
ESPONTÁNEO	138	54.1%
CESÁREA	117	45.9%
TOTAL	255	100%

Fuente: Historias clínicas HGOIA Enero-Junio 2017.

Con respecto al peso la mayoría está constituida por recién nacidos con peso normal en un 70,6% (n=180), los bajo peso corresponden al 23,5% (n=60), el 3,1% (n=8) peso muy bajo y macrosómicos con el 2,7% (n=7) como muestra en la Tabla 10.

En cuanto a las características del tipo de parto se encontró el parto espontáneo en un 54,1% (n= 138) y por cesárea 45,9% (n= 117). (Tabla 10)

Tabla 11 Factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana de los recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del HGOIA. Enero – Junio 2017.

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RPM >18H*		
SI	96	37,6%
NO	159	62,4%
	255	100,0%
IVU*		
< SI	76	29,8%
NO	179	70,2%
	255	100,0%
VAGINOSIS/VAGINITIS*		
SI	75	29,4%
NO	180	70,6%
	255	100,0%
CORIAMNIONITIS		
SI	16	6,3%
NO	239	93,7%
	255	100,0%
FIEBRE MATERNA		
SI	12	4,7%
NO	243	95,3%
	255	100,0%
PARTO CONTAMINADO		
SI	25	9,8%
NO	230	90,2%
	255	100,0%

Fuente: *RPM: ruptura prolongada de membranas más de 18 horas * Infección urinaria en los últimos 15 días

* Vaginitis y/o vaginosis en los últimos 15 días . Historias clínicas HGOIA Enero-Junio 2017

Al momento de analizar los factores de riesgo maternos con mayor importancia para sepsis neonatal el más frecuentemente encontrado fue la ruptura prolongada de membranas más de 18 horas con una frecuencia de 37,6%; seguido de la infección de vías urinarias en los últimos 15 días con el 29,8%, vaginitis y/o vaginosis en los últimos 15 días 29,4% y en menor proporción parto contaminado 9,8%, corioamnionitis 6,3% y fiebre materna con el 4,7% como se muestra en la TABLA 11.

FIGURA 3: DISTRIBUCIÓN DE LA CLÍNICA INICIAL DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

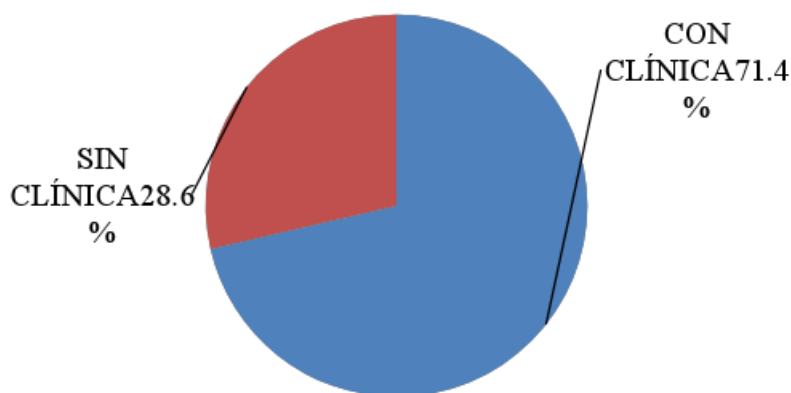


Figura 3. Distribución de la clínica inicial en recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal temprana ingresados en el servicio de neonatología del HGOIA. Enero – junio 2017.

Fuente: Historias clínicas HGOIA Enero – junio 2017

En relación a la presentación de clínica inicial de sepsis neonatal temprana, de los n=255 recién nacidos con factores de riesgo maternos se evidencia la presencia de signos y síntomas iniciales hasta 72 horas de vida en la mayoría de los niños con un porcentaje del 71,4% en relación al 28,6% que no presentaron clínica.

Tabla 12 Signos y síntomas de clínica inicial de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal ingresados en el servicio de neonatología del HGOIA. Enero – junio 2017.

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MALA REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA		
SI	51	20,0%
NO	204	80,0%
	255	100,0%
INTOLERANCIA ALIMENTARIA		
SI	108	42,4%
NO	147	57,6%
	255	100,0%
ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA		
SI	9	3,5%
NO	246	96,5%
	255	100,0%
TAQUICARDIA INEXPLICABLE		
SI	12	4,7%
NO	243	95,3%
	255	100,0%
SIGNOS Y SINTOMAS RESPIRATORIOS		
SI	94	36,9%
NO	161	63,1%
	255	100,0%

Fuente: Historias clínicas HGOIA Enero-Junio 2017

Analizando la sintomatología inicial que presentaron los recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal, la intolerancia alimentaria fue el más frecuente con el

42,4%; seguido de los signos y síntomas respiratorios con el 36,9% y en menor frecuencia mala regulación de la temperatura 20%, taquicardia inexplicable 4,7% y por último la alteración de la conciencia con el 3,5%.

FIGURA 4

INTERLEUCINA 6 POSITIVA vs INTERLEUCINA 6 NEGATIVA

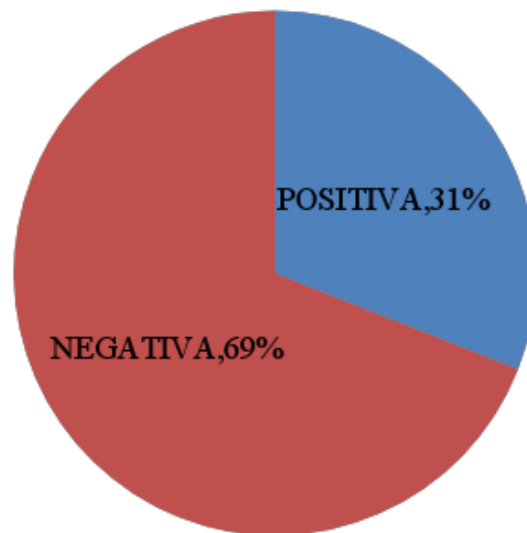


Figura 4. Interleucina 6 positiva vs interleucina 6 negativa en los recién nacidos con factores de riesgo materno para sepsis neonatal temprana ingresados al servicio de neonatología del HOGIA. Enero – junio 2017

Fuente: Historias clínicas HGOIA Enero-Junio 2017

De la totalidad de pacientes $n=255$ que presentaron interleucina- 6 positiva fue de 31% ($n=79$) y los que presentaron interleucina -6 negativa con una frecuencia mayor con el 69% ($n=176$).

4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó la prueba de Chi- cuadrado para determinar la relación entre interleucina-6 y las diferentes variables propuestas en el estudio, no se encontró significancia estadística con las variables: mala regulación de la temperatura ($p=0.456$), intolerancia alimentaria ($p=0,213$), alteración de la conciencia ($p=0.374$) y taquicardia inexplicable ($p=0.412$). Dentro de las variables “clínica inicial de sepsis neonatal temprana”, los signos y síntomas respiratorios fue la única que se asoció significativamente como un factor predisponente para presentar interleucina-6 positivo, gracias a estas cifras podemos determinar que los recién nacidos que presentan signos y síntomas respiratorios tienen 2,5 veces más riesgo de presentar interleucina-6 positivo (OR=2.504; IC 95% 1.45-4.324¹; $p=0.001$). Como se describe en la siguiente tabla (TABLA 13):

Tabla 13 Relación entre interleucina -6 y clínica inicial de sepsis neonatal temprana

		IL6		TOTAL	VALOR P	OR	IC 95%
		POSITIVA	NEGATIVA				
MALA REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA	SI	33	18	51	0.456	1.279	0.4092
	NO	143	61	204			1.495 ¹
INTOLERANCIA ALIMENTARIA	SI	38	70	108	0,213	1.403	0.8223
	NO	41	106	147			2.396 ¹
ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA	SI	4	5	9	0.374	1.824	0.4764
	NO	75	171	246			6.983 ¹
TAQUICARDIA INEXPLICABLE	SI	5	7	12	0.412	1.631	0.5014
	NO	74	169	243			5.307 ¹
SIGNOS Y SINTOMAS RESPIRATORIOS	SI	41	53	94	0.001	2.504	1.45
	NO	38	123	161			4.324 ¹

Tabla 14 Relación entre interleucina -6 y las características demográficas de los recién nacidos

		IL6		TOTAL	VALOR P	OR	IC 95%
		POSITIVA	NEGATIVA				
SEXO	FEMENINO	33	84	117	0.378	0.7857	0.4597
	MASCULINO	46	92	138			1.343 ¹
EDAD GESTACIONAL	PREMATURO TARDIO	15	53	68	0.159		
	A TERMINO PRECOZ	16	40	56			
	A TERMINO COMPLETO	39	70	109			
	A TERMINO TARDIO	9	11	20			
	POST TERMINO	0	2	2			
PESO	MUY BAJO	1	7	8	0.003		
	BAJO PESO	13	47	60			
	NORMAL	59	121	180			
	MACROSOMICO	6	1	7			
TIPO DE PARTO	VAGINAL	49	89	138	0.090	1.597	0.9286
	CESAREA	30	87	117			2.745 ¹

Al momento de analizar el tipo de parto de los recién nacidos y su relación con la interleucina-6 se observó que de la totalidad de la muestra, el 53,1% (n=138) nacieron por vía vaginal de los cuales 35,51% (n=49) presentaron interleucina-6 positiva y el 45,9% (n=117) nacieron por cesárea, de los cuales 25,64% (n=30) presentaron interleucina-6 positiva.

Solamente la variable de peso del recién nacido fue la que se asoció significativamente como un factor predisponente para presentar interleucina-6 positivo ($p=0.003$).

Tabla 15 Relación entre interleucina 6 y los factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana.

		INTERLEUCINA 6		TOTAL	VALOR p	OR	IC 95%
		POSITIVA	NEGATIVA				
RPM >18H	SI	27	69	96	0.444	0.8052	0.4624
	NO	52	107	159			1.402
IVU	SI	26	50	76	0.467	1.236	0.6975
	NO	53	126	179			2.191
VAGINOSIS/VAGINITIS	SI	33	42	75	0.004	2.289	1.3
	NO	46	134	180			4.03
CORIOAMNIONITIS	SI	1	15	16	0.027	0.1376	0.0178
	NO	78	161	239			1.061
FIEBRE MATERNA	SI	2	10	12	0.272	0.4312	0.0922
	NO	77	166	176			2.015
PARTO CONTAMINADO	SI	5	20	25	0.211	0.527	0.1904
	NO	74	156	230			1.459

Fuente: *RPM: ruptura prolongada de membranas más de 18 horas * Infección urinaria en los últimos 15 días * Vaginitis y/o vaginosis en los últimos 15 días . Historias clínicas HGOIA Enero-Junio 2017

En nuestro estudio se encontró que algunos factores de riesgo no son estadísticamente significativos al correlacionarlos con los resultados de IL6, tales como: RPM>18 H ($p=0.444$), IVU ($p=0.467$), fiebre materna ($p=0.272$) y parto contaminado ($p=0.211$). Se observó que del 29.4% ($n=75$) de los RN que presentaron vaginitis/vaginosis como FR, el 12.9% ($n=33$) presentó IL6 positiva y el 16.4% ($n=42$) presentó IL6 negativa, con lo cual se logró determinar que los RN que presentaron como FR vaginitis/vaginosis tienen 2.28 veces más riesgo de presentar IL6 positiva (OR= 2.28; IC 95%: 1.3 – 4.0; $p=0.004$).

Mientras que la corioaminionitis como FR se presentó en el 6.2% (n=16) también es estadísticamente significativa (OR=0.13; IC 95%: 0.01 – 1.06; p=0.027). (TABLA 15)

Tabla 16 Relación entre interleucina 6 y 2 variables de clínica inicial de sepsis neonatal temprana

		INTERLEUCINA 6		VALOR P	OR	IC
		POSITIVA	NEGATIVA			
TEMPERATURA* + ALIMENTACIÓN	SI	12	22	0.386	1.399	0.6528
	NO	62	159			2.997
TEMPERATURA + CONCIENCIA	SI	2	1	0.125	5.412	0.483
	NO	68	184			60.64
TEMPERATURA + TAQUICARDIA	SI	3	3	0.210	2.716	0.5351
	NO	67	182			13.79
TEMPERATURA + DISTRÉS RESPIRATORIO	SI	9	8	0.052	2.594	0.9622
	NO	72	166			6.992
ALIMENTACIÓN*+ CONCIENCIA	SI	2	3	0.525	1.784	0.2918
	NO	68	182			10.91
ALIMENTACIÓN + TAQUICARDIA	SI	5	3	0.050	3.896	0.9077
	NO	74	173			16.73
ALIMENTACIÓN + DISTRÉS RESPIRATORIO	SI	17	14	0.000	3.918	1.811
	NO	53	171			8.474
CONCIENCIA* + TAQUICARDIA	SI	1	1	0.473	2.667	0.1645
	NO	69	184			43.22
CONCIENCIA + DISTRÉS RESPIRATORIO*	SI	3	4	0.490	1.697	0.3709
	NO	76	172			7.769
TAQUICARDIA + DISTRÉS RESPIRATORIO	SI	1	4	0.706	0.6558	0.0720
	NO	69	181			5.97

Fuente: Temperatura: mala regulación de la temperatura * Alimentación: intolerancia alimentaria
 * Conciencia: alteración de la conciencia * Distrés respiratorio: signos y síntomas respiratorios. Historias clínicas HGOIA Enero-Junio 2017

Comparando la asociación entre dos signos y/o síntomas de clínica inicial de sepsis neonatal temprana con los resultados de interleucina-6 se encontró que: la mala regulación

de la temperatura junto con signos o síntomas respiratorios y su correlación con la interleucina-6 es estadísticamente significativa (OR=2.594; IC 95%: 0.962– 6.992; p=0.052).

Con respecto a la asociación entre intolerancia alimentaria con signos y síntomas respiratorios y los resultados de interleucina-6 es estadísticamente significativa, traduciendo que la combinación de la variable de intolerancia alimentaria y signos y síntomas respiratorios tienen 3.91 veces más de riesgo de presentar interleucina-6 positiva. (OR=3.91; IC 95%: 1.81– 8.47; p=0.000) (TABLA 16).

Además, se encontró que las variables de intolerancia alimentaria junto con la taquicardia en asociación con la variable de laboratorio interleucina-6 son estadísticamente significativa (OR=3.89; IC 95%: 0.90– 16.73; p=0.050)

CAPITULO V. DISCUSIÓN

No existen estudios previos acerca del biomarcador interleucina-6 en nuestro país, por lo cual, el presente trabajo pretende estudiar la correlación de la interleucina-6 con diferentes variables como la clínica inicial de sepsis neonatal temprana, factores de riesgo maternos y las características demográficas de los recién nacidos, para así aportar con datos actuales.

La sepsis neonatal temprana, continúa siendo una causa importante de hospitalización en los servicios de neonatología en nuestro país, al ser la clínica inespecífica la convierte en un desafío diagnóstico para los trabajadores de la salud, conduciendo al uso irracional de antibióticos y a la tardanza en su manejo (Ramírez-Valdivia, Juan M.; Pérez-Molina, J. Jesús; Locheo-González, Mariko; Troyo- Sanromán, Rogelio; Pérez-Cortez, 2008), lo cual ha hecho que se investiguen varios métodos de laboratorio, como el biomarcador interleucina-6 para optimizar el diagnóstico y poder brindar un tratamiento oportuno.

En Ecuador no hay datos actualizados en relación con la prevalencia de sepsis neonatal temprana. Sin embargo, el estudio realizado en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca en el año 2013 encontró una prevalencia del 11.5% de sepsis neonatal , similar a la encontrada en nuestro estudio del 9.1%, con lo que podemos decir que a pesar de las diferentes estrategias de prevención y mejoramiento en el sistema de salud en el país a lo largo de estos años, aún sigue siendo una causa importante de morbilidad en los recién nacidos (Zea-Vera & Ochoa, 2015).

“La sepsis neonatal sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico debido a su presentación clínica inespecífica, sin embargo varios estudios afirman que los signos y síntomas de sepsis neonatal, sigue siendo el principal indicador de sospecha para esta enfermedad” (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009). De todos los recién nacidos

incluidos en el estudio el 71.4% presentaron signos y síntomas de sepsis neonatal temprana, esta cifra concuerda con la tesis realizada en el Hospital General Docente de Riobamba 2010 donde el 79% de los neonatos con factores de riesgo presentaron sintomatología inespecífica, así también el estudio observacional de Chen y Cols (2002) en donde, el 60 % de los neonatos estuvieron asintomáticos al nacimiento, al poco tiempo desarrollaron sintomatología de sepsis temprana (Chen, Ringer, Cohen, & Lieberman, 2002).

Por esta razón no podemos concluir que los recién nacidos sin ninguna sintomatología estén exentos de desarrollar sepsis, más aún si estos presentan algún factor de riesgo materno.

El estudio realizado por Escribano (2008), indica que, según la Academia Americana de Pediatría y la CDC, la mayoría de recién nacidos pueden ser manejados bajo criterios clínicos. “La baja efectividad de las pruebas de laboratorio apoya también a la observación clínica estrecha durante las primeras 48 horas de vida, en este periodo la mayoría de recién nacidos presentan síntomas y signos de sepsis neonatal” (García, Montejo, Fernández, & Urueña, 2008). Nuestro estudio también expone la importancia de la clínica debido a su alto porcentaje de presentación en los recién nacidos con factores de riesgo (71.4%).

En cuanto a la presentación clínica, en el estudio realizado por en Etiopía, los síntomas y signos clínicos que se presentan en mayor porcentaje son: fiebre (70.2%), signos y síntomas respiratorios (19.6%) e intolerancia alimentaria (32.9%) , estas manifestaciones clínicas son equivalentes a las encontradas en nuestro estudio en donde la principal manifestación fue la intolerancia alimentaria (42.4%), seguido de los signos y síntomas respiratorios (36.9%) y la fiebre (20%).

La IL6 es una citosina considerada como un biomarcador de aparición temprana en procesos infecciosos, y que, en las últimas dos décadas ha generado gran interés en su uso como marcador diagnóstico para la sepsis neonatal temprana y como predictor de mortalidad en recién nacidos. Varios estudios corroboran la eficacia de la IL6, como el estudio realizado por Mishra (2006) el cual indica que, la sensibilidad de la IL6 al ser tomada del cordón umbilical es del 87%, convirtiéndola en el biomarcador más sensible en comparación con otros, tales como, TNF, PCR, E-selectina, etc. Sin embargo, en el mismo estudio se encontró que su sensibilidad disminuye notoriamente si la muestra es tomada directamente de los recién nacidos a las 24 horas (67%) y a las 48 horas (58%) de vida. Así también, otro estudio indica que los valores de IL6 de cordón umbilical poseen una gran precisión como predictor de sepsis neonatal (Shankar, Keshtkar, Mirfazeli, & Roshandel, 2011).

Algunos autores indican que los valores de interleucina 6 eran más elevados en el grupo de neonatos con sepsis en relación a la población sana, este dato no concuerda con nuestro estudio ya que el porcentaje de IL6 positiva fue tan solo del 31%, como el estudio realizado por Buck, Bunschu, Bartmann, Pohlandt & Gallati (1994) en el cual, el 75% de los recién nacidos del estudio tuvieron IL6 negativa 24 horas después de su ingreso. Creemos que esta variable de nuestro estudio pudo ser afectada debido a que, en la mayoría de los casos la muestra para medición de IL6 fue tomada después de las 24 horas de vida de los recién nacidos, disminuyendo así los casos positivos de interleucina -6 así como la sensibilidad de la misma (Buck, Bundschu, Gallatu, & al, 1994).

Nuestro estudio se enfocó en buscar la correlación entre la clínica inicial de sepsis neonatal temprana y los resultados de interleucina-6, existen pocos estudios que describen esta

relación, pero podemos mencionar el estudio realizado en España por Mosquera, Monzo, Salguero y Nory (2009) el cual compara de forma general la clínica de sepsis neonatal temprana y la interleucina-6, el estudio incluyó 42 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis, donde concluyó que la interleucina-6 es un biomarcador preciso en el estudio inicial de neonatos con sospecha clínica de sepsis (AUC de 0,9; $p = 0,0001$) (págs. 483-438). A diferencia de lo mencionado anteriormente, nuestro estudio compara independientemente los signos y síntomas de la clínica inicial de sepsis neonatal con la interleucina-6, en el cual se encontró una única asociación estadísticamente significativa con los signos y síntomas respiratorios (OR=2.504; IC 95% 1.45-4.324¹; $p=0.001$). Mientras que al vincular dos signos y/o síntomas, fueron estadísticamente significativos: temperatura + signos y síntomas respiratorios ($p=0.052$), alimentación + taquicardia ($p=0.050$) y alimentación + signos y síntomas respiratorios ($p=0.000$). El único estudio que con el que podemos comparar nuestros resultados es el realizado en Brasil por Silveira & Procianoy (2001) donde relaciona cuadro febril con la interleucina-6, no encontrando una relación estadísticamente significativa con la interleucina-6, lo que corrobora con nuestro estudio donde tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0.456$).

Algunos estudios fundamentan la importancia de los factores de riesgo materno para el desarrollo de sepsis neonatal. En el estudio se comparó los factores de riesgo maternos con los resultados de IL6, solamente se encontró 2 variables significativas: la corioamnionitis y la vaginitis / vaginosis, ($p=0.027$ y $p=0.004$ respectivamente). Revisando la bibliografía se encontró estudios con resultados similares a los nuestros, los cuales reportan que los recién nacidos con madres que presentaron clínica e histología positiva para corioamnionitis tenían valores más altos de IL6 que los que no estuvieron expuestos. Además afirman que

la IL6 medida en líquido amniótico o del canal vaginal tiene una alta sensibilidad en la predicción de corioamnionitis materna.

Con respecto a la vaginosis y vaginitis en el estudio realizado por Giménez, Velasco y Hernández (2012):

Corroborar la asociación significativa entre el resultado positivo de la IL6 en sangre de cordón y las infecciones vaginales (pág. 14).

Aunque la RPM >18 horas fue el factor con mayor porcentaje en el estudio, no fue estadísticamente significativa su asociación con la IL6, datos que no concuerdan con los de la tesis realizada en el Hospital Universitario de Murcia 2012 donde esta correlación fue significativa ($p=0,052$) (Giménez, Velasco, & Hernandez, 2012). Esto es debido principalmente a que en el segundo estudio mencionado las muestras de IL6 fueron tomas de sangre de cordón y en un tiempo menor de las 24 horas de vida.

Ciertas características que presentan los neonatos los hacen propensos a tener más riesgo de desarrollar sepsis neonatal. Es importante describir que la única relación significativa en cuanto a la asociación entre interleucina-6 y las variables de las características de los recién nacidos en el estudio fue el peso ($p=0.003$), resultados que concuerdan con los encontrados en el estudio de Sheng, Xu, Li, Liu, Wu y Feng Xu donde encontraron que los niños con bajo peso e infecciones virales presentaban mayores niveles de interleucina-6 .

En cuanto a la edad gestacional y la asociación con interleucina-6 en el estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p= 0.159$) entre estas dos variables, este dato se ve contrastado con el estudio realizado por Chiesa (2003) el cual expuso que las concentraciones de interleucina-6 de los recién nacidos pretérmino al nacimiento, son

6.40 veces más alto que los niños a término, sin embargo se encontró una asociación negativa entre edad gestacional e interleucina-6 al igual que nuestro estudio (Chiesa, Pellegrini, Panero, Osborn, Signore, & al, 2003, págs. 60-68).

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- Se encontró una prevalencia de 9.1% de sepsis neonatal temprana en recién nacidos con factores de riesgo maternos en el Hospital Gineco – Obstétrico Isidro Ayora en el periodo de enero a junio del 2017.
- Nuestro estudio concluyó que la sintomatología respiratoria se correlaciona con la IL6. De igual manera al vincular dos signos y/o síntomas 3 de las 10 asociaciones: temperatura y sintomatología respiratoria, alimentación y taquicardia, por ultimo alimentación y sintomatología respiratoria tuvieron relación con la IL6. A pesar de esto, en la literatura encontramos que la interleucina -6 es un biomarcador útil si se hace un correcto uso del mismo, siguiendo protocolos en los cuales se establezca el modo adecuado de toma de la muestra.
- Los recién nacidos que presentan síntomas y signos respiratorios tienen 2.5 veces más riesgo de presentar IL6 positiva.
- Debido a que el 74.1% de los recién nacidos con factores de riesgo presentaron signos y síntomas, podemos concluir que la clínica a pesar de ser inespecífica es una herramienta fundamental para el diagnóstico oportuno y manejo adecuado de la sepsis neonatal temprana.
- Se concluye que la vaginitis y /o vaginosis como factor de riesgo materno si tiene relación con los resultados de IL6. Por lo que, quienes están expuestos a este factor de riesgo tienen 2.28 veces más riesgo de presentar IL6 positiva.
- En cuanto a las características demográficas de los neonatos, concluimos que el peso puede ser un factor influyente en los resultados de IL6.

6.2. RECOMENDACIONES

- Se requiere realizar más estudios de investigación sobre sepsis neonatal, que aporten con datos actualizados a nivel nacional y de esta manera fomentar la creación de guías de práctica clínica en base a la realidad de nuestro país.
- Es importante realizar estudios sobre IL6 y el tiempo correcto para la toma de la muestra de sangre, de esta forma crear guías de práctica clínica y capacitar al personal de salud optimizando el uso de este biomarcador.
- Después de la revisión bibliográfica realizada, se recomienda realizar estudios de la eficacia de la IL6 de forma individual y en combinación con otros biomarcadores en nuestra población.
- Se recomienda el fortalecimiento de las campañas de prevención de infecciones perinatales en mujeres embarazadas, con el fin de disminuir los factores de riesgo maternos a los que pueden estar expuestos los recién nacidos.
- Debido a la importancia de la clínica para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, creemos pertinente la creación de un SCORE que se adapte a la realidad de la población ecuatoriana, con el fin de que se convierta en una herramienta diagnóstica en los servicios de neonatología de las distintas unidades de salud de nuestro país.

6.3. LIMITACIONES

- Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio fue el tiempo de toma de muestra de sangre, ya que, en la mayoría de los casos, esta fue tomada después de las 24 horas de vida del recién nacido lo cual disminuyó la sensibilidad de la prueba afectando a los resultados obtenidos.
- Al no existir estudios previos sobre la relación de IL6 y la clínica inicial de sepsis neonatal temprana, esta representó una limitación al redactar la discusión, debido a la falta de información para poder comparar nuestros resultados con los de otros estudios.
- A pesar de que existían más niños con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, algunos de ellos no registraban en su historia clínica los resultados de IL6.

BIBLIOGRAFÍA

(s.f.).

Asociación Española de Pediatría. (2008). *Sepsis neonatal*.

Benitz, W. (2010). *Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis*.

Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2009.12.001>

Buck, C., Bundschu, J., Gallatu, H., & al, e. (1994). *Interleukin -6: a sensitive parameter for the aerly diagnosis of neonatal bacterial infection*. Pediatrics.

Chan, G., Lee, A., Baqui, A., Tan, J., & Black, R. (2013). *Risk of early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global systematic Review and Meta-analysis*. Plos Med.

Chauhan, N., Tiwari, S., & Jain, U. (2017). *Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections* . Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>

Chen, K., Ringer, Cohen, A., & Lieberman, E. (2002). *The role of intrapartum fever in identifying asyntomatic term neonates with early-onset neonatal sepsis*. J Perinatol.

Chiesa, C., Pellegrini, G., Panero, A., Osborn, J., Signore, F., & al, e. (2003). *Reactive protein, interleukin-6 and procalcitonin in the inmediate postnatal period: Influence of illness severity , risk status, antenatal and perinatal complications and infection clin chem*.

Coronell, W., Pérez, C., Guerrero, C., & Bustamante, H. (2009). *Sepsis Neonatal* . Enfer Infec Pediatr

Deleon, C., Shatuck, K., & Jain, S. (2015). *Biomarkers of neonatal Sepsis*. Recuperado el 11 de 01 de 2017, de <http://neoreviews.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/neo.16-5-e297>

Devel, H. (2018). *Changes in Pathogens causing Early-Onset Sepsis*. The new England Journal of Medicine.

Edwards, M. S. (2017). *Md. Clinical Features , evlauation, and diagnosisi of sepsis in term and late preterm infants*. Obtenido de <http://www.uptodate.com>

Fattah, M., Omer, A., S, A., & al, e. (2017). *Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis*. J Nat Sci Biol Med.

- García, E., Montejó, V., Fernández, C., & Urueña, L. Y. (2008). *Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura(xx)*. Obtenido de <https://doi.org/10.106/j.prostaglandins>
- Giménez, Velasco, & Hernandez. (2012). *Vaginosis y Vaginitis*.
- Instituto Nacional de Estadística y Censo . (2014). *Anuario de Estadísticas vitales; nacimientos y defunciones*. Obtenido de <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2012). *Anuario de Estadísticas vitales ; nacimientos y defunciones*. Obtenido de <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Ministerio de Salud Pública . (2013). *Guía práctica clínica MSP. Infección de vías urinarias en el embarazo (GPC)*.
- Ministerio de Salud Pública. (2015). *Guía Práctica clínica sepsis neonatal* .
- Ministerio de Salud Pública(MSP). (2015). *Sepsis Neonatal Guía de Práctica clínica* . Quito: Primera edición.
- Mishra, U., Jacobs, S., Luis, W. D., & Garland, S. (2006). *Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis*. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/adc.2004.064188>
- Moore, T., & Wilson, M. (2011). *Feeding Intolerance :A concept analysis*. Adv Neonatal Care.
- Mosquera, B., Monzo, C. S., Salguero, O. d., & al, e. (2009). *Usefulness of a rapid serum interleukin-6 test combined with C- reactive protein to predict sepsis in newborns with suspicion of infection*. Estados Unidos: An Pediatr.
- Murillo, V. (2014). Factores de riesgo materno relacionados a sepsis neonatal temprana en prematuros del h.g.z.24. Veracruz: Universidad de Veracruz.
- Naher, H., & Khamael, B. (2013). *Neonatal Sepsis; The bacterial Causes and the Risk Factors*.
- Organización Mundial de la Salud. (30 de 08 de 2011). *Disminuye la mortalidad neonatal, pero aumenta su proporción en la mortalidad de la niñez o ecala mundial* . Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases>
- Organización Mundial de la Salud. (10 de 2017). *Reducir la mortalidad de los recién nacidos*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/es/>
- Pami, A., & Flores, A. (2014). *Molecular Assays in the Diagnosis of Neonatal Sepsis*. Systematic Review and Meta-Analysis .
- Ramírez, V., M, J., Pérez, M., Jesús, .., & al, e. (2008). *Procalcitonina como marcador de sepsis neonatal*. Obtenido de <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Shane, A., Sanchez, P., & Stoll, B. (2017). *Neonatal Sepsis* . Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
- Shankar, L., Keshtkar, A., Mirfazeli, A., & Roshandel, G. (2011). *The role of IL-6 for Predicting Neonatal Sepsis: A systematic review and Meta-Analysis*. Obtenido de <http://ijp.tums.ac.ir/index.php/ijp/article/view/133>
- Silveira, & Procianoy. (2001). *Estudio interlucina*.
- Torres, T., Elizondo, C., & Universitario. (2011). *La mortalidad en niños con bajo peso al nacer*.
- Zea-Vera, A., & Ochoa, T. (2015). *Challenges int the diagnosis and management of neonatal sepsis* . J Trop Pediatr.
- Zelaya, E., Cruz, H., & Espinoza, M. (2011). *Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Fernando Vélez* . Nicaragua: Universidad Nacional Autonoma de Nicaragua.

ANEXO 2: CLASIFICACION DEL RN DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL AL NACER

Clasificación del RN de acuerdo a la edad gestacional al nacer

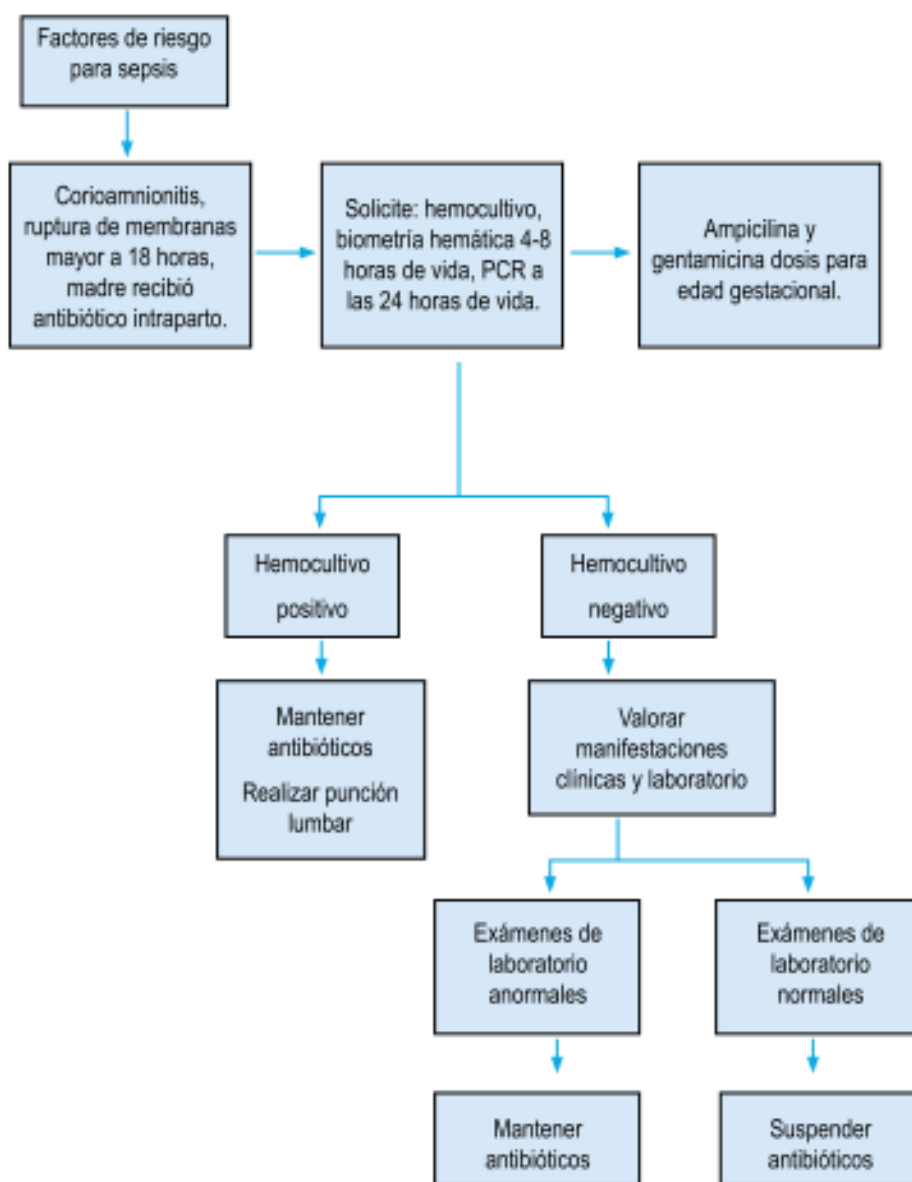
Semanas															
menor a 28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Prematuro										A término					Pos-término
Extremo	Muy prematuro		Moderado		Tardío		Precoz	Completo		Tardío		Pos-término			
Menor de 27 s 6 días	28 a 31 s 6 días		32 a 33 s 6 días		34 a 36 s 6 días		37 a 38 s 6 días	39 a 40 s 6 días		41 a 41 s 6 días		Mayor a 42			

Fuente: The American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Committee Opinion 579; Nov 2013 y Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. Nota descriptiva N°. 363; Nov 2013. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es.

ANEXO 3

ALGORITMO DE DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL – GUÍA PRACTICA CLÍNICA DE SEPSIS NEONATAL DEL MSP 2015

Anexo 4
Evaluación y tratamiento en la sospecha de sepsis neonatal temprana



Fuente: Modificado de Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2012 Nov.