PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

“EVOLUCIÓN DE LA SEPSIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL LUIS GABRIEL DÁVILA DE LA CIUDAD DE TULCÁN EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2015 A ENERO 2018”.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CARLA LIZBETH CASTRO ANDRANGO

GENOVEVA CAROLINA NEACATO ITURRALDE

DIRECTOR: DRA. CATALINA VERDESOTO.

Quito, 2019

Dedicatoria

A mis padres, quienes han confiado y han puesto su fe en mí siempre y sobre todo desde que decidí seguir este hermoso camino. Gracias por su amor, apoyo incondicional y mucho más por darme la fuerza y valentía para persistir y nunca desistir, por enseñarme que la carrera no ganan los más veloces sino los que siguen corriendo, por saber que el esfuerzo, el trabajo y la constancia ahora tienen su fruto. Por ustedes soy lo que soy. Les amo con mi vida.

A Kary, mi compañera de vida, gracias por tu ejemplo de lucha, por enseñarme que por largo y difícil que sea el camino, siempre hay una luz al final. Te amo baby.

A mis tías Susi, Chiqui y Olguita, gracias por todo el cariño, apoyo y consejos de siempre, por estar en las buenas y en las malas. Les quiero mucho.

A Pandy, quien me ha enseñado el mejor ejemplo de lucha en la vida durante 18 años, gracias por haber tocado mi alma y corazón para poder elegir esta carrera.

A mis abuelitos, Elenita por su amor y a mi Papá Zapato, por haberme hecho estar aún más segura de ser médico y que sé que desde el cielo ha guiado los pasos de la hija de la ¨Goguila¨

A mi querida Antito y Danita Ranita por alegrar mis días, ahora ya tienen a su doctora juguetes.
A mi compañera de tesis, Geno, gracias por tu amistad incondicional y por tu apoyo en este trabajo, juntas somos invencibles.

A todos ustedes gracias y Dios les pague por todo.

Les adoro con todo mi corazón. ¡Finalmente lo logré!

CARLA.

Dedicatoria.

A mis padres Edgar y Pilar, por su entrega, trabajo y sacrificio en todos estos años, porque con su infinito amor y sus sabios consejos han hecho de mí una mejor mujer y me han formado para saber cómo luchar y salir victoriosa ante las adversidades de la vida. Gracias por creer en mí y ayudarme a culminar este maravilloso objetivo, LES AMO.

A mis hermanos Santi, Sofi y Pablo por cuidar de mí desde el momento que llegue a este mundo. Ustedes son mi ejemplo a seguir y es un enorme privilegio ser su hermana.

A mis cuñad@s Wilmer, Lou y Nathy por su motivación en cada momento y por siempre contagiarme con su alegría y animarme con sus bromas.

A los niños que yo más amo Sebas, Ari, Santi, Martín y Nico quienes son mi más grande inspiración y la razón para superarme cada día.

A mis abuelitos Rosario, Carlos, Genoveva y José pues gracias a su bendición voy cumpliendo mis objetivos, ustedes han sido la luz que siempre guiará mi camino y aunque no estén físicamente me siento más unida a ustedes que nunca.

A todos los miembros de la familia Neacato e Iturralde por todo su cariño y apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida.

Y a mis grandes amigas por estar para mí en cada momento, por compartir esa meta tan bonita de llegar a ser doctoras y finalmente lo conseguimos. "Si caminas solo llegarás más rápido, pero si caminas con alguien llegaras más lejos", por eso gracias a mi compañera de tesis y ahora mi gran amiga y hermana del alma, Carlita, que felicidad haber culminado este proyecto contigo, y poder decir que juntas lo logramos.

GENO.

Agradecimiento.

A Dios, por siempre guiarnos a lo largo de nuestra vida y bendecirnos en cada paso que damos.

A nuestras familias por siempre apoyarnos, guiarnos durante nuestras vidas y sobre todo por enseñarnos a perseguir nuestros sueños.

A la Doctora Catalina Verdesoto, nuestra directora de tesis quien nos apoyó y supo darnos las mejores recomendaciones para este trabajo.

A nuestra querida amiga Ana Troya quien siempre nos ha aconsejado durante todos estos años, y por ayudarnos en la realización de nuestro trabajo, ha sido más que una maestra para nosotros.

Finalmente, al Hospital Luis Gabriel Dávila por darnos la apertura para realizar nuestro trabajo.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evolución de la sepsis neonatal en base al diagnóstico oportuno con la identificación de factores de riesgo, signos clínicos y análisis de laboratorio en los pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis neonatal al servicio de neonatología del Hospital Luis G. Dávila de la ciudad de Tulcán.

Métodos: Se realizó un estudio Observacional analítico de corte transversal de pacientes que ingresaron a la unidad de neonatología del Hospital Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán en el periodo de enero 2015 a enero de 2018, con una muestra de 695 pacientes. Se observó la evolución de la sepsis neonatal en base al diagnóstico oportuno desde el ingreso hasta después de la administración de antibióticos a los pacientes según valores de laboratorio, clínica y factores de riesgo, tanto maternos como neonatales.

Resultados: Se realizó el análisis descriptivo de las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar, máximos y mínimos). Para las variables cualitativas se realizó frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado se realizó mediante tablas de contingencia, para medir la dependencia entre variables se utilizó la prueba de X^2 y/o el *test de Fisher* con un intervalo de confianza del 95% y una significancia de 0,05. Se obtuvo una muestra de 695 pacientes de los cuales 430 cumplieron con los criterios de inclusión. El 64,7%

de neonatos con sepsis neonatal fueron de sexo masculino. De los factores de riesgo asociados a la patología los más frecuentes fueron IVU en un 40%, seguido de RPM con el 30,2% y vaginosis 18,8% con alta significancia (p<0.001). Entre los factores de riesgo neonatales se evaluaron el PBAN, APGAR bajo, líquido amniótico meconial, y la necesidad de intubación; sin embargo el 64,9% de la muestra no presentó ningún factor de riesgo neonatal. Al analizar las alteraciones clínicas que se presentaron en mayor porcentaje están las alteraciones respiratorias con 46,7%. Al asociar las alteraciones clínicas con las de laboratorio se encontró que 267 pacientes presentaron alteraciones en las dos variables con significancia estadística (p=0,023). El 85,3% de los neonatos recibió antibioticoterapia de primera línea. En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, la mayoría permaneció un tiempo moderado (4 a 7 días). Finalmente, se encontró significancia estadística (p<0.001) entre el tiempo de administración de antibiótico en relación a la presencia de factores de riesgo maternos y cambios de laboratorio.

Conclusión: La evolución de la sepsis neonatal está basada en el diagnóstico oportuno no solo de los cambios de laboratorio, manifestaciones clínicas y factores de riesgo sino en el conjunto de las mismas, y a su vez en la correcta administración de los diferentes tipo de antibiótico, el mismo que tiene relación con los días de estancia hospitalaria de los pacientes.

ABSTRACT

Objective: Analyze the neonatal sepsis evolution based on the accurate diagnostic by identifying risk factors, clinical signs and laboratory exams in patients who were admitted with sepsis diagnostic in the Neonatology service at Luis Gabriel Dávila Hospital in Tulcán City.

Methods: We made an Observational Analytical Transverse Cohort Study of patients who were admitted to the Neonatology Service at Luis Gabriel Dávila Hospital in Tulcán City from January 2015 to January 2018, with a universe of 695 patients. We observed the neonatal sepsis evolution since the admission and after the administration of antibiotics to patients according to laboratory results, clinical signs and maternal and neonatal risk factors.

Results: The descriptive analysis of quantitative variables was performed using measures of central tendency (mean, median and mode) and dispersion (standard deviation, maximum and minimum). For the qualitative variables frequencies and percentages were made. The bivariate analysis was performed using contingency tables, we used the X2 test and / or the Fisher test with a confidence interval of 95% and a significance of 0.05 to measure the dependence between variables. We obtained a sample of 695 patients but 430 fulfill the inclusion criteria. 64.7% of neonates with neonatal sepsis were males. The most frequent risk factor associated with the pathology was IVU in 40%, followed by RPM with 30.2% and vaginosis 18.8%, with high significance

(p <0.001). Among the neonatal risk factors, PBAN, low APGAR, meconium, and the need for intubation were evaluated; however, 64.9% of the sample did not present any neonatal risk factor. When analyzing the clinical manifestations, respiratory clinical manifestations were presented in a greater percentage with 46.7%. When associating the clinical alterations with the laboratory ones, it was found that 267 patients presented alterations in the two variables with statistical significance (p = 0.023). First-line antibiotic therapy was given in 85.3% of the infants. Regarding the time of hospital stay, the majority stayed at a moderate time (4 to 7 days). Finally, statistical significance was found (p <0.001) between the time of antibiotic administration in relation to the presence of maternal risk factors and laboratory changes.

Conclusion: The neonatal sepsis is based in the accurate diagnostic not only of laboratory changes, clinical features and risk factors but also in the set of them, and also by the good administration of different types of antibiotic which is related to the number of days that patients stay at hospital.

Tabla de Contenido

RESUMEN……..V
ABSTRACT……..VII
Tabla de Contenido ……IX
CAPÍTULO I……1
Introducción ……1
CAPITULO II……...4
Marco Teórico……4
DEFINICIÓN……...4
CLASIFICACIÓN……5
Sepsis de Origen Temprano……5
Sepsis de Origen Tardío……..6
EPIDEMIOLOGÍA…….. 6
FACTORES DE RIESGO……8
Factores de riesgo de sepsis de inicio temprano. ……9
Factores de riesgo maternos.……..9
Factores de riesgo neonatales.……11
Factores de riesgo de sepsis de inicio tardío.……12
ETIOLOGIA ……..13
FISIOPATOLOGÍA ……..14
CLÍNICA ……18
COMPLICACIONES……21
DIAGNÓSTICO……21
- Proteína C reactiva (PCR) ……24
- Interleucina 6……26
- Procalcitonina.……...26
- Hemocultivo……..27
- Punción Lumbar……...27
- Otras Pruebas Moleculares……28
HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA……..28
TRATAMIENTO……...30
No farmacológico……30
- Prevención……30
Farmacológico ……31
- Tratamiento de Primera Línea ……..33
- Tratamiento de Segunda Línea……33
- Tratamiento con Cefalosporinas de Tercera Generación……33
- Tratamiento con Carbapenémicos……34
- Tratamiento Antifúngico ……34

Criterios de alta.....35
CAPÍTULO III.....36
Metodología 36
1. Justificación.....36
2. Problemas y Objetivos.....38
2.1 Problema de Investigación.....38
2.2 Pregunta de Investigación.....38
2.3 Objetivo General.....39
2.4 Objetivos Específicos 39
3. Hipótesis.....39
4. Metodología.....40
4.1 Tipo de estudio 40
4.2 Universo y Muestra 40
4.3 Criterios de inclusión.....40
4.4 Criterios de exclusión.....41
4.5 Operacionalización de variables.....43
4.6 Procedimientos de recolección de la información.....48
4.7 Plan de análisis de datos.....48
4.8 Aspectos bioéticos 49
4.9 Aspectos administrativos.....50
CAPÍTULO IV.....52
Resultados.....52
1. Análisis Descriptivo 52
Variables Sociodemográficas 52
Manifestaciones Clínicas.....53
Antibioticoterapia. 58
Alteraciones de laboratorio 59
Factores de Riesgo Maternos.....64
Factores de riesgo natales.....69
2. Análisis Bivarial e Inferencial.....73
Cambios en los parámetros de laboratorio en relación al tiempo de antibioticoterapia.....73
Relación entre los valores de laboratorio al ingreso y después de la administración de antibiótico. 75

Relación entre factores de riesgo materno y tiempo de antibiotico-terapia……81

Correlación entre alteraciones de laboratorio y tiempo de antibioticoterapia……..82

Correlación entre alteraciones clínicas y tiempo de antibioticoterapia...83

Correlación entre las alteraciones clínicas y alteraciones de laboratorio.……84

Correlación entre alteraciones clínicas, alteraciones de laboratorio y factores de riesgo maternos. ……85

Relación entre alteraciones clínicas, tipo de antibiótico utilizado y factores de riesgo maternos. ……87

Relación entre alteraciones clínicas, alteraciones de laboratorio y tipo de antibiótico utilizado.……91

Capítulo V ……93

Discusión ……..93

Capítulo VI ……104

Conclusiones y Recomendaciones ……..104

1. Conclusiones ……104
2. Recomendaciones……105

BIBLIOGRAFÍA ……107

ANEXOS……113

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Dl: Decilitro

FC: Frecuencia cardíaca

FR: Frecuencia respiratoria

GPC: Guía de Práctica Clínica

Gr: Gramos gr

HLGD: Hospital Luis Gabriel Dávila

IFN-γ: Interferón gamma

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL6: Interleucina-6

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

IVU: Infección de vías urinarias

FAP: Factor de Activación Plaquetario

Lpm: Latidos por minuto

Mg: Miligramos

Mm3: milímetro cúbico

MSP: Ministerio de Salud Pública

NK: Natural killer

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PBAN: Peso bajo al nacer

PCT: Procalcitonina

PRC: Proteína C Reactiva

PMN: polimorfonucleares

RPC: Reacción en cadena de la polimerasa

RPM: Ruptura Prematura de Membranas

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

UI: Unidades internacionales

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de Ictericia..... 54
Figura 2. Porcentaje de alteraciones cardiovasculares..... 55
Figura 3. Porcentaje de alteraciones metabólicas..... 55
Figura 4. Porcentaje de alteraciones respiratorias..... 56
Figura 5. Porcentaje de alteraciones digestivas..... 56
Figura 6. Porcentaje de alteraciones neurológicas. 57
Figura 7. Porcentaje de alteraciones de termo-regulación..... 57
Figura 8. Porcentaje del tipo de antibioticoterapia utilizada. 58
Figura 9. Porcentaje de la duración de antibióticos intravenosos. 59
Figura 10. Frecuencia de alteraciones de laboratorio. 60
Figura 11. Porcentaje de probabilidad de presentar sepsis con valores de PCR al ingreso..... 63
Figura 12. Porcentaje de probabilidad de presentar sepsis con valores de PCR 64
Figura 13. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno..... 66
Figura 14. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno..... 67
Figura 15. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno..... 68
Figura 16. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno..... 68
Figura 17. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal. 70
Figura 18. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal. 71
Figura 19. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal. 72
Figura 20. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal. 72
Figura 21. Relación entre los cambios de los parámetros de laboratorio con el tiempo de antibioticoterapia – Leucocitos al ingreso..... 73
Figura 22. Relación entre los cambios de los parámetros de laboratorio con el tiempo de antibioticoterapia – Neutrófilos al ingreso..... 74
Figura 23. Relación entre los cambios de los parámetros de laboratorio con el tiempo de antibioticoterapia – Plaquetas al ingreso..... 74

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores de Riesgo. 8
Tabla 2. Criterios de alta. 35
Tabla 3. Operacionalización de variables. 43
Tabla 4. Porcentajes y frecuencias de variables neonatales. 52
Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de variables neonatales. 53
Tabla 6.Promedio y rango de variables neonatales. 53
Tabla 7. Evolución de parámetros de laboratorio. 62
Tabla 8. Frecuencia y porcentajes de factores de riesgo maternos (Valores Acumulados). 65
Tabla 9. Frecuencias y porcentajes de las factores de riesgo materno (Valores Individuales). 65
Tabla 10. Frecuencias y porcentajes de los factores de riesgo natales. 69
Tabla 11. Frecuencias y porcentajes de los factores de riesgo natales que se presentan con mayor frecuencia. 70
Tabla 12. Comparación entre los valores de laboratorios al ingreso y después del tratamiento con el tiempo de duración de antibioticoterapia. ... 78
Tabla 13. Comparación entre los valores de laboratorios al ingreso y después del tratamiento con el tiempo de duración de antibioticoterapia. ... 79
Tabla 14. Comparación entre los valores de laboratorios al ingreso y después del tratamiento con el tiempo de duración de antibioticoterapia. ... 80
Tabla 15. Correlación entre factores de riesgo maternos con la duración de antibioticoterapia. 82
Tabla 16. Correlación entre las alteraciones de laboratorio con la duración de antibioticoterapia. 83
Tabla 17. Correlación entre las alteraciones clínicas con la duración de antibioticoterapia. 84
Tabla 18. Correlación entre alteraciones clínicas con las alteraciones de laboratorio. 84
Tabla 19. Correlación entre los factores de riesgo maternos y la presencia de alteraciones clínicas y de laboratorio. 86
Tabla 20. Correlación entre los factores de riesgo maternos con la presencia de alteraciones clínicas y el tipo de antibioticoterapia utilizada. 90
Tabla 21. Correlación entre el tipo de antibioticoterapia utilizada con la presencia de alteraciones clínicas y de laboratorio. 92

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Esquema de recolección de datos..... 113
Anexo 2. Algoritmo de diagnóstico de sepsis neonatal..... 114
Anexo 3. Escala de Sepsis. 115
Anexo 4. Aprobación del protocolo..... 116
Anexo 5. Aprobación del HLGD. 117

CAPÍTULO I

Introducción

La sepsis neonatal es una condición médica que se presenta desde el nacimiento hasta los 28 días de vida originada por la invasión y proliferación de microorganismos patógenos como son bacterias, virus y hongos en el torrente sanguíneo que ocasiona una respuesta inflamatoria al existir un desequilibrio en la respuesta inmune y que por lo tanto puede ocasionar la falla de órganos y tejidos (OPS, 2018) .

La sepsis en los recién nacidos se puede presentar desde el nacimiento hasta las 72 horas de vida definida como sepsis de instauración temprana y que está asociada a la transmisión de origen vertical, es decir madre e hijo. Por lo contrario, la sepsis que se presenta posterior a las 72 horas se la define como de origen tardío la cual representa una infección a causa de factores hospitalarios y comunitarios (MSP, 2015).

La condición de sepsis neonatal aún permanece siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La OMS señala que en el año 2017 alrededor de 2,5 millones de niños murieron por la falta de atención y tratamiento oportuno frente a enfermedades que se presentan durante los primeros días de vida sobre todo enfermedades infecciosas (OMS, 2018). La mortalidad aumenta aún más en el caso de los recién nacidos prematuros quienes por la inmadurez fisiológica presentan mayores complicaciones (Caserta, 2015). Sin embargo, la mortalidad depende en sí de

los distintos factores de riesgo a los cuales ha permanecido expuesto el recién nacido inclusive su madre.

En el Ecuador, el Instituto Nacional de Estadística y Censo determina que la sepsis neonatal representa el 7,13 % de muertes neonatales (INEC, 2016).

Debido a medidas cautelares alrededor del mundo las muertes neonatales a causa de sepsis han bajado su porcentaje sin embargo la morbilidad aún sigue siendo un punto a tomar en cuenta ya que después de la recuperación del cuadro algunos pacientes pueden llegar a presentar alteraciones neurológicas o sensoriales (Escribano, y otros, 2018).

Las condiciones a las que los neonatos son expuestos tanto intraútero, durante el parto y en el pos parto son determinantes para la presencia de sepsis. Por lo que la evolución dependerá a su vez de la edad gestacional, así como del agente causal de la infección. Los partos prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional, ruptura de membranas, infecciones perinatales, así como factores de riesgo socioeconómicos son factores de riesgo asociados a la instauración de sepsis (Cortese, y otros, 2015).

El diagnóstico de la sepsis neonatal, así como en todas las enfermedades se basa en la parte clínica y de laboratorio. A pesar de ser el hemocultivo el examen diagnóstico estándar para la sepsis, está tiene su limitación primordial del tiempo en que se reciben los resultados que son de 48 a 72 horas incluso con el riesgo de obtener un falso positivo (Arayici, y otros, 2019). Sin embargo, existen otras pruebas de laboratorio que, por su costo, así como por el tiempo de resultado son útiles para el diagnóstico entre las que se

encuentran el contaje de células blancas, neutrófilos, contaje de plaquetas y marcadores inflamatorios entre los que se encuentran comúnmente más usadas la proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6) y procalcitonina (Puopolo, Benitz, y Zaoutis, 2018).

El tratamiento de la sepsis neonatal es necesario que se lo aplique de manera rápida incluso como profilaxis ya que el cuadro se presenta de manera inespecífica (Caserta, 2015).

El presente estudio se lo realizará mediante la recopilación de datos de las historias clínicas de los pacientes neonatos que ingresaron con sospecha de sepsis y diagnóstico de la misma al servicio de Neonatología del Hospital Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán, en el periodo comprendido de enero de 2015 a enero de 2018 con la finalidad de evaluar la evolución de los pacientes que presentaron el cuadro de acuerdo al diagnóstico oportuno tanto clínico como de laboratorio y a su vez concordar con el manejo adecuado de la patología.

CAPITULO II

Marco Teórico

DEFINICIÓN

La sepsis es una patología que presenta diferentes signos y síntomas, así como cambios bioquímicos anormales en quien la presenta (Singer, y otros, 2016).

A pesar de existir diferentes definiciones se define a sepsis neonatal se la conceptualiza comúnmente como aquella enfermedad que es ocasionada por la invasión de patógenos al sistema circulatorio del recién nacido hasta los 28 días de vida (MSP, 2015).

Existen algunos pacientes que presentan factores de riesgos tanto maternos como neonatales que le predisponen a contraer sepsis por lo que se sospecharía de la misma (Cortese, y otros, 2015).

Las alteraciones clínicas como por ejemplo alteración de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, alteración térmica, intolerancia digestiva, alteraciones neurológicas y falla hemodinámica; aparecen como una respuesta a la actividad de los diferentes patógenos dentro del organismo del recién nacido que al presentarse dentro de un proceso infeccioso generan elementos pro inflamatorios a lo que se le denomina Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) neonatal el mismo que se comprueba por la presencia de dos os más de las siguientes características: temperatura >38°C o <36°C, frecuencia cardiaca >180/min, frecuencia respiratoria >50/min y

contaje de células blancas >34000/mm3 o <5000/mm3 (Shane, Sánchez, y Stoll, 2017), (Pérez, y otros, 2015).

Sin embargo, eso no determina que al presentar sepsis se adquiera una respuesta sistémica agresiva ya que no necesariamente se presenta deterioro de clínica o de valores de laboratorio en el organismo (Baique, 2017).

La positividad de un hemocultivo es netamente la comprobación de que un paciente presente sepsis neonatal (Gonzalo de Liria, 2005).

Al Shock Séptico por otro lado se lo definiría como una de las principales complicaciones de la sepsis neonatal que está caracterizado primordialmente por la falla celular, tisular, circulatoria y metabólica que representan un elevado riesgo de mortalidad aún mayor a la sepsis por sí sola (Shankar-Hari, y otros, 2016).

CLASIFICACIÓN

La Sepsis Neonatal se la puede dividir en:

Sepsis de Origen Temprano

Sepsis de Origen Tardío

Sepsis de Origen Temprano:
Es la que se presenta de forma temprana dentro de las 72 horas de vida siendo está de instauración rápida y representando así a la infección de transmisión vertical es decir madre e hijo. Este tipo de infecciones está

determinado principalmente por la infección intrauterina debido al ascenso de bacterias desde la vagina hacia las membranas, así como la exposición del recién nacido a patógenos al momento del parto por el canal vaginal el mismo que se encuentra colonizado por microorganismos aerobios como anaerobios (Shane, Sánchez, y Stoll, 2017).

Sepsis de Origen Tardío:
Denominada a aquella que se instaura después de las 72 horas de vida y que es de forma insidiosa la misma que es atribuida al contacto con los microorganismos presentes en el medio hospitalario, así como en la comunidad (Shane, Sánchez, y Stoll, 2017).

EPIDEMIOLOGÍA

Datos de la OMS señalan que solo en el año 2017 6.3 millones de niños y adolescentes murieron a causa de enfermedades prevenibles entre esas la sepsis. En el mundo el mayor porcentaje de muertes ocurren en tempranas edades con el riesgo elevado de muerte en el primer mes de vida, sin embargo, desde el año 2000 la tasa de mortalidad en neonatos ha disminuido un 41% (OMS, 2018).

A la sepsis en general se la considera como una causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo que predomina en grupos de edad extremos como son los neonatos quienes pueden estar expuestos a bacterias, virus y hongos antes, durante y después o posterior al parto, prematuridad, bajo peso al nacimiento y condiciones generales que debilitan su sistema inmune; por lo

que pueden tener aún más riesgo de presentar sepsis así como de sus complicaciones incluso la muerte (Fajardo, Flores, y Cárcamo, 2017).

Al considerarse una patología con altos índices de morbilidad y mortalidad en la etapa neonatal es una de las prioridades de atención en salud para la siguiente década para el 2018 para cumplir con el Objetivo de Desarrollo del Milenio que busca reducir la mortalidad en menores de 5 años (Fleischmann-Struzek, y otros, 2018) , (Zea, Turin, y Ochoa, 2014).

Se estima que en el periodo 2016, más del 46% de las muertes en menores de 5 años correspondía al periodo neonatal, dentro de ese porcentaje 15% corresponde a sepsis (Fajardo, Flores, y Cárcamo, 2017).

En el Ecuador se presentan cifras hasta el año 2016 donde se determinó que la segunda causa de muerte infantil fue la sepsis bacteriana del recién nacido, donde 122 corresponden al sexo masculino y 95 para el sexo femenino representando un total de 7,13% (INEC, 2016).

Del año 2006 a 2015 a incidencia de la sepsis temprana ha bajado de 0.37 a 0.23 por cada 1000 nacimientos mientras que en cuanto a la sepsis de instauración tardía su incidencia se mantuvo en 0.31, sin embargo, en el mismo periodo la incidencia fue mayor en recién nacidos pre término para los dos casos (Nanduri, y otros, 2019).

Finalmente, varios estudios realizados en América revelan que la prevalencia de sepsis es mayor en pacientes masculinos que en femeninos.

FACTORES DE RIESGO

La identificación de los factores de riesgo es fundamental para el diagnóstico oportuno. Se han asociado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal, los mismos que se pueden clasificar en: factores de riesgo de sepsis de inicio temprano y factores de riesgo de inicio tardío (MSP, 2015).

Tabla 1. Factores de Riesgo.

FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS DE INICIO TEMPRANO.	**FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS DE INICIO TARDÍO.**
Maternos - Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas. - Fiebre materna - Corioamnionitis - Colonización de microorganismos en el tracto genital femenino - Infección genito-urinaria en el parto - Líquido amniótico fétido - Bacteriuria materna Neonatales - Prematurez - Peso bajo al nacer - Género masculino - APGAR a los 5 minutos menor a 6	Prematurez Procedimientos invasivos - Intubación endotraqueal prolongada - Colocación de catéteres intravasculares - Nutrición parenteral - Drenajes pleurales Hospitalización prolongada - Hacinamiento hospitalario, falta de espacio físico.

Fuente: (MSP, 2015)*. Modificado por Castro y Neacato.*

Factores de riesgo de sepsis de inicio temprano.

Dentro de los factores de riesgo de inicio temprano están los maternos y neonatales (Anaya, 2016).

Factores de riesgo maternos.

Los factores de riesgo maternos de mayor relevancia son: ruptura prematura o prolongada de membranas mayor a 18 horas, presencia de infecciones maternas en el momento de parto sobre todo las infecciones causadas por Estreptococo del Grupo B (Edwards, 2019). Además de infecciones del tracto urinario y vaginosis, por mencionar las más frecuentes, las cuales aumentan la probabilidad de parto pretérmino. Otros factores de riesgo son partos traumáticos o sépticos y por último pero no menos importante, nivel socioeconómico bajo (Cortese, y otros, 2015) (Ballard, 2000) (Anaya, 2016).

Se dice que existen infecciones maternas ante la confirmación por laboratorio de bacteremia, infecciones del tracto urinario y/o corioamnionitis. Además de signos clínicos de infección como fiebre materna intraparto ≥ 38ºC, taquicardia materna > 100 latidos por minuto (ltm), secreción vaginal de mal olor, contaje elevado de células blancas o valores elevados de PCR (Cortese, y otros, 2015).

- **Ruptura prematura de membranas:** se define como el suceso que ocurre antes de haberse iniciado el trabajo de parto (Zambrano, 2018) y se presenta con una incidencia del 3 al 18% de todas las gestaciones (Saldaña, 2016). El riesgo de sepsis es diez veces más cuando el

tiempo transcurrido es mayor o igual a 18 horas (Saldaña, 2016) (Edwards, 2019).

- **Coriamnionitis:** infección de membranas corioamnióticas y del líquido amniótico además de la presencia de signos clínicos de infección como fiebre materna intraparto ≥ 38ºC, taquicardia materna > 100 ltm, taquicardia fetal > 160 ltm, secreción vaginal turbia y/o de mal olor, contaje elevado de células blancas o valores elevados de PCR (Cortese, y otros, 2015) (Zambrano, 2018).
- **Infección del tracto urinario:** se presenta en un 17 a 20% de las gestantes y el riesgo es mayor si se presenta sobretodo en el tercer trimestre e incrementa si no recibieron tratamiento. Los gérmenes involucrados con mayor frecuencia son los pertenecientes a la familia de las enterobacterias y pseudomonas, además de algunos gérmenes gram positivos como enterococos (Saldaña, 2016). En un estudio realizado en mujeres embarazadas con infección del tracto urinario en México, reportó, que el 8,11% de los recién nacidos de dichas madres, presentaron sepsis neonatal (Gerdes, 2014).
- **Nivel socioeconómico:** También se debe considerar como factor de riesgo el nivel socioeconómico bajo, pues muchas de las madres no tienen controles prenatales adecuados por lo que resulta complicado detectar patologías maternas y brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno (Cortese, y otros, 2015).

Factores de riesgo neonatales.

Entre los factores de riesgo neonatales más importantes se encuentran: la prematurez especialmente los recién nacidos que presentan peso bajo al nacer, debido a que existe una alteración de la respuesta inmune innata que resulta en mayor probabilidad de infecciones, donde el riesgo es 10 veces más que en los recién nacidos a término (Cortese, y otros, 2015). Otros factores de riesgo neonatales son: sexo masculino, APGAR bajo al primer minuto y a los cinco minutos, taquipnea, distrés respiratorio, anemia, hemorragia intraventricular, hipotermia y alteraciones metabólicas (Cortese, y otros, 2015).

- **Prematurez:** los nacimientos antes de completar las 37 semanas de gestación incrementan el riesgo de sepsis y la mortalidad neonatal (Zambrano, 2018), debido a que existe una alteración en la respuesta inmune innata. La respuesta adaptativa requiere de 5 a 7 días desde el nacimiento para intervenir en la defensa del organismo ante patógenos; por lo que en este tiempo en cuerpo depende únicamente de la respuesta inmune innata, de barreras coma la piel y de células inmunes locales que son: macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, endotelio y epitelio. La Prematurez se asocia con una maduración incompleta del sistema inmunológico, lo que resulta en mayor probabilidad de infecciones (Cortese, y otros, 2015).
- **Peso bajo al nacer:** el riesgo de sepsis se incrementa mientras más bajo sea el peso al nacimiento, se estima que la incidencia de sepsis

es de 26% en neonatos con peso menor o igual a 1000 gramos. Y de 8% para recién nacidos con peso entre 1000 a 1500 gramos (Simonsen, Anderson, Delair, y Dele, 2014). Los neonatos prematuros con peso bajo tienen una incidencia de desarrollar sepsis de 3 a 10 veces más que los neonatos a término (Shane, Sánchez, y Stoll, 2017).

- **Género masculino:** la incidencia de sepsis en neonatos masculinos a término es mayor que en neonatos femeninos a término. Sin embargo esta asociación no se aplica en neonatos prematuros (Shane, Sánchez, y Stoll, 2017). Esta condición puede estar explicada por la teoría de la ausencia de uno de los brazos cortos en los cromosomas sexuales (XY), el cual interviene en la síntesis de inmunoglobulinas por lo que predispone a una respuesta inmunitaria menos efectiva (Goldenberg, 2005). En un estudio retrospectivo realizado por Fell et al. (2017), reportaron que la sepsis neonatal es más frecuente en el sexo masculino con un porcentaje de 56.6% y 43,5% para el sexo femenino (Fell, y otros, 2017).

Factores de riesgo de sepsis de inicio tardío.

Dentro de este grupo están factores relacionas con la utilización de procedimientos invasivos, que se detallan en la Tabla 1. Además de estancia hospitalaria prolongada (MSP, 2015).

Un estudio retrospectivo de casos y controles demostró, que el riesgo de desarrollar sepsis neonatal tardía estuvo directamente relacionado con la

duración de catéteres central/umbilical y del tratamiento con terapia ventilatoria (Samuelsson, Isaksson, Hanberger, y Olhager, 2014) (Cortese, y otros, 2015).

ETIOLOGÍA

Los gérmenes que colonizan al neonato, dependerán de si la transmisión es de origen vertical (sepsis temprana) u horizontal (sepsis tardía/nosocomial) (López y Fernández, 2005). En el primer caso los patógenos involucrados son los que se encuentran en el canal genital materno, que a su vez se relaciona como se mencionó anteriormente con ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y partos prematuros (Shermadou y Mavrogeorgos, 2018).

La sepsis neonatal puede estar asociada a patógenos como bacterias, virus, hongos y protozoarios. Siendo las bacterias los microorganismos implicados con mayor frecuencia, sobre todo: *Eschericha coli* y *Streptococcus agalactiae* o EGB; este último causando una tasa de mortalidad del 70% (Cortese, y otros, 2015) (Pérez, y otros, 2015). Existen otros gérmenes relacionados con la sepsis vertical, aunque no tan frecuentes, que incluyen grampositivos como *Enterococcus faecalis*, otros *Streptococcus* y *Lysteria monocytogenes*, y dentro de los gramnegativos *Klebsiella, Haemophilus influenzae* y *Enterobacter.* Además, la transmisión vertical está relacionada con sepsis de origen temprana, es decir dentro de las primeras 72 horas desde el nacimiento (MSP, 2015) (Cortese, y otros, 2015).

Para el segundo caso, en la sepsis nosocomial, la cual se relaciona con sepsis de origen tardío que se presenta después de las 72 horas del nacimiento. Los gérmenes involucrados son los que se encuentran en los servicios de neonatología sobre todo en la unidad de cuidados intensivos neonatales; que infectan al niño mediante el contacto con el personal sanitario que no cumple con los protocolos de asepsia y antisepsia como un inexistente o mal lavado de manos antes del manejo del recién nacido o con material de diagnóstico no desinfectado. Entre los microorganismos más frecuentes aislados se encuentran *Staphylococcus epidermidis, Candida* spp., *Eschericha coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae, Serratia, Pseudomona aeruginosa* (MSP, 2015) (Shermadou y Mavrogeorgos, 2018).

FISIOPATOLOGÍA

La sepsis temprana ocurre por la exposición a patógenos que se encuentran en el canal de parto. El canal vaginal, puede estar colonizado por microorganismos tanto aerobios como anaerobios. La respuesta inmune del recién nacido, depende de varios factores; sobre todo de la madurez del mismo para poder adaptarse al medio externo. Ante la exposición a factores de riesgo maternos aumenta la probabilidad de infección, pues existe una alteración en la respuesta inmune innata y la respuesta adaptativa requiere de 5 a 7 días desde el nacimiento para intervenir en la defensa del organismo ante patógenos; por lo que en este tiempo el cuerpo depende únicamente de la respuesta inmune innata, de barreras coma la piel y de células inmunes

locales que son: macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, endotelio y epitelio. (Cortese, y otros, 2015).

A partir de este momento se activan varias citosinas de la cascada de la inflamación. Entre las más importantes están el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina (IL)1, IL 2, IL 4, IL 6, IL 8, factor de activación plaquetaria (FAP), interferón gamma y otros.

El riesgo de desarrollar sepsis neonatal, incrementa mientras más bajo sea el peso y la edad gestacional (Pammi, 2019).

Inmunidad celular

Los polimorfonucleares (PMN) cumplen varias funciones con la finalidad de destruir a microorganismos patógenos. En los neonatos estas células de defensa no realizan una adecuada función de quimiotaxis, además hay una disminución de la adherencia al endotelio vascular lo que impide su migración del espacio intravascular hacia los tejidos. Una vez en los tejidos puede existir una falla en la degranulación como respuesta a factores quimiotácticos (Anderson, 2015).

Al mismo tiempo los PMN en los neonatos pierden la capacidad de deformación, lo cual imposibilita el paso de la matriz extracelular a los tejidos, e impide la llegada de los mismos al sitio de infección. Hay una limitada capacidad de fagocitosis además que las reservas de PMN se agotan con facilidad porque no hay una respuesta adecuada por parte de la medula ósea, sobre todo en los neonatos prematuros. Además algunas de las funciones que cumplen los macrófagos se encuentran alteradas al nacimiento; como lo son

la función de quimiotaxis, la cual permanece disminuida hasta la primera infancia, también la actividad bactericida y la presentación de antígenos por estas células no funciona completamente al nacimiento. Y por último hay una disminución en la producción de citoquinas por parte de los macrófagos, lo que a su vez está relacionada con la disminución en la producción de células T (Anderson, 2015).

En la circulación fetal se pueden encontrar células T, las mismas que aumentan en número desde el nacimiento hasta los seis meses de edad, sin embargo, estas son células inmaduras, las cuales no proliferan de la misma forma que las células T de los adultos además no hay una producción adecuada de citoquinas, las cuales intervienen en la estimulación de células B y en la proliferación y diferenciación de granulocitos/monocitos. Los linfocitos T de memoria reconocen un antígeno específico desde la primo infección, como se mencionó anteriormente, las células T de los neonatos están en cantidad reducida además que son células inmaduras, pero ante el estímulo del antígeno, los linfocitos T van aumentando en número (Anderson, 2015).

Las células Natural killer (NK), están presentes en escasa cantidad en la sangre periferia de los neonatos, las cuales también son inmaduras y como resultado producen niveles más bajos de interferón gamma (IFN-γ), citoquina indispensable en la activación de macrófagos, así como del aumento de su capacidad fagocitaria (Anderson, 2015).

Todos estos hallazgos están relacionados con la severidad de las infecciones en el período neonatal.

Inmunidad humoral

Durante la vida fetal se sintetizan ciertas inmunoglobulinas como la Inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina E (IgE); en las primeras semanas de la vida extrauterina los niveles de inmunoglobulinas, sobre todo de inmunoglobulina G (IgG) se encuentran elevados debido a la transferencia a través de la placenta de IgG materna, que por lo general ocurre en las últimas semanas de gestación, aproximadamente a partir de las 32 semanas (Salazar & Gamboa, 2014). Por lo que los niveles de dicha inmunoglobulina serán más bajos, mientras más prematuro sea un niño (Anderson, 2015). La capacidad de generar inmunoglobulinas en respuesta al estímulo de antígenos, está intacta, sin embargo, el momento del nacimiento esta actividad disminuye, pero rápidamente aumenta en el periodo postnatal (Anderson, 2015).

También durante el período fetal se sintetiza inmunoglobulina M (IgM), aproximadamente a la décima semana de gestación, sin embargo, al nacimiento los niveles de IgM son bajos, pero si hubo la exposición a un patógeno durante el embarazo estimula al aumento en la producción de IgM. Mientras que la inmunoglobulina A (IgA), se secreta después de dos a cinco semanas posterior al nacimiento y en los primeros días de vida el recién nacido la recibe a través de la lactancia materna (Anderson, 2015).

Para finalizar esta serie de sucesos, tenemos que los componentes citotóxicos de la cascada del complemento que intervienen en la destrucción de microorganismos patógenos, especialmente bacterias gram negativas, se encuentran disminuidos y lo están aún más en neonatos pre-términos. Y por último hay una disminución de la fibronectina, proteína sérica que favorece la adherencia de los neutrófilos proporcionando actividades de opsonización (Anderson, 2015).

CLÍNICA

La presencia de signos clínicos en el curso de sepsis neonatal es muy inespecífica, pues la mayoría de los signos podrían estar relacionados no necesariamente a procesos infecciosos, por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico resulta difícil y en otros casos se atrasa; es así que es de vital importancia indagar los factores de riesgo además de apoyarnos en pruebas diagnósticas complementarias (Castilla, y otros, 2018).

Sin embargo, debemos tomar en cuenta que estos se presentan en el 90% de recién nacidos en las primeras 24 horas de vida (García, y otros, 2017).

La gravedad de las manifestaciones clínicas, dependerá de la virulencia de los patógenos y de los mecanismos de defensa del hospedador (Cortese, y otros, 2015).

Se describen indicadores tempranos de sepsis neonatal que se presentan en el momento del nacimiento los cuales son:

- Taquicardia fetal, que puede indicar infección intra-amniótica (Edwards, 2019).
- Líquido amniótico meconial, lo cual se asocia con mayor riesgo de sepsis (Edwards, 2019).
- Puntuación de APGAR ≤6, que se asocia con un riesgo de 36 veces mayor de sepsis (Edwards, 2019).

Entre los signos clínicos presentes tanto en la sepsis temprana como en la sepsis tardía, podemos encontrar desde hipoactividad, piel pálida, disminución en la ganancia de peso, irritabilidad con llanto fácil o rechazo a la alimentación. Además de otros signos de mayor gravedad como: cianosis, apnea, taquicardia, bradicardia o hipotensión; que conjuntamente con frialdad de extremidades, disminución de pulso femoral, falla cardíaca congestiva incluso hasta coagulación intravascular diseminada que son signos de alarma y precursores de shock (Cortese, y otros, 2015).

En otras ocasiones se puede presentar ictericia temprana, antes de las 24 horas de vida como única manifestación (Cortese, y otros, 2015).

Se puede clasificar a la clínica en distintas alteraciones, que se detallan a continuación:

- Alteraciones en la termorregulación: la temperatura corporal, puede estar normal, elevada o disminuida. La hipotermia con fluctuaciones de temperatura dentro de parámetros normales, se puede presentar a menudo en recién nacidos pretérmino (Cortese, y otros, 2015).

- Alteraciones neurológicas: podemos encontrar somnolencia, irritabilidad, letargia, aumento de la presión fontanelar y convulsiones (Cortese, y otros, 2015)
- Alteraciones digestivas: anorexia, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, vómito, diarrea y enterocolitis necrotizante (Cortese, y otros, 2015).
- Alteraciones cardiovasculares: bradicardia (<100 lpm), taquicardia (>180 lpm) (Pérez, y otros, 2015). En casos más graves miocarditis, pericarditis, endocarditis y falla cardíaca (Cortese, y otros, 2015).

  La fase inicial está caracterizada por la presencia de hipertensión pulmonar, disminución del gasto cardíaco e hipoxemia; eventos que pueden estar ocasionados por mediadores bioquímicos producto de la actividad de los granulocitos como radicales de hidroxilo y tromboxano B2. Los cuales son agentes vasoconstrictores que si se liberan en el tejido pulmonar, resulta en hipertensión pulmonar, otra de las causas relacionadas con hipertensión pulmonar es la presencia de toxinas propias de la capsula de polisacáridos de estreptococos (Anderson, 2015).
- También se puede encontrar manifestaciones cutáneas como: ptequias, impétigo, celulitis y abscesos (Cortese, y otros, 2015).

COMPLICACIONES

La sepsis neonatal en general es una complicación de un proceso infeccioso o inflamatorio que genera tasas altas de hospitalizaciones en los recién nacidos debido a su clínica inespecífica. Es importante mencionar que existen signos clínicos determinantes de una mayor tasa de mortalidad ante la falla del organismo del paciente frente a la inflamación entre los que se encuentra los cardiorespiratorios así como neurológicos ocasionando así efectos adversos en el neurodesarrollo del recién nacido (Giannoni, y otros, 2018) que a su vez estarían asociados a la edad gestacional prematura o presencia de hemorragia intraventricular en ciertos neonatos como lo indica Schlapbach, et al; en un estudio de cohorte en el año 2011 en pacientes nacidos antes de las 28 semanas con signos de sepsis, quienes presentaron tres veces más la probabilidad de presentar alteración del neurodesarrollo de quienes no presentaron cuadro clínico de sepsis debido a la variedad de mecanismos inflamatorios que ocasionan aún más la disfunción orgánica del prematuro (Schlapbach, y otros, 2011) .

DIAGNÓSTICO

A pesar de realizarse varios congresos de sepsis por años no se han podido generar definiciones exactas para la misma por lo que ha sido complicado incluso mantener recomendaciones sobre la presencia de signos clínicos, diagnóstico y tratamiento de la patología. Sin embargo, la base principal para evitar mortalidad ha sido la determinación correcta del diagnóstico ya que la

mayoría de pacientes tienen signos y síntomas parecidos a otras patologías y que incluso los exámenes complementarios tienen valor limitado por la baja sensibilidad y la variación de los valores de laboratorio durante la etapa neonatal.

Debido a que la sepsis se presenta de manera inespecífica es importante realizar un diagnóstico clínico muy minucioso en el que se tomen en cuenta los extremos de los parámetros clínicos que fueron descritos en la sección de cuadro clínico de esta investigación. Sin embargo, la OMS ha identificado signos clínicos de vital importancia para evitar muertes entre los que se encuentran la intolerancia alimentaria, presencia de convulsiones, hipotonía, frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto, retracciones costales y falla en la termorregulación (Zea y Ochoa, 2015).

A su vez, tomando en cuenta que los neonatos en especial los que nacen antes de las 37 semanas de gestación son más propensos a contraer infecciones por el mal funcionamiento de la inmunidad innata en la producción de citoquinas así como la falla en la respuesta de agentes quimiotácticos que disminuyen la respuesta de la inmunidad humoral; es necesario mencionar que el paso de los anticuerpos a la placenta desde el segundo trimestre de embarazo es uno de los factores principales para originar la activación de respuestas inmunes que afecten al feto y posterior al neonato, por lo que el diagnóstico de sepsis ya se lo puede realizar durante todo el estado de gestación de la madre quienes por diferentes factores de riesgo presentan colonización de bacterias en el tracto vaginal principalmente el Estreptococo del Grupo B y Escherichia coli (Zea y Ochoa, 2015). Un estudio realizado en

Colombia por Chávez et al determinó que entre el 83,3% y 83,6% de recién nacidos con sepsis fueron diagnosticados por presentar ruptura prematura de membranas y corioamnionitis respectivamente (Chávez, 2017) lo que demuestra claramente que ante procesos como estos así como factores relacionados a los recién nacidos entre los que predominan el peso al nacimiento y su edad gestacional, ya se podría tener el diagnóstico temprano y oportuno de la patología. Además es muy importante identificar los criterios mayores y menores de sepsis; que ante la presencia de 2 criterios mayores más 3 criterios menores son indicativos de infección, los mismos que son:

Criterios Mayores

- Rotura de membranas mayor a 18 horas.
- Fiebre materna intraparto mayor a 38ºC.
- Corioamnionitis: presencia en la madre de un pico febril mayor de 39ºC o más de dos tomas aisladas de 38ºC asociado a taquicardia fetal o materna, hipersensibilidad uterina, recién nacido o líquido amniótico fétido e hipertermia de cavidad uterina.
- Taquicardia fetal sostenida mayor a 160 lpm.

Criterios Menores

- Fiebre materna intrapato > a 37,5ºC.
- Recién nacido con edad gestacional menor a 37 semanas.
- Leucocitosis materna > de 15.000.
- Rotura de membranas mayor a 12 horas.
- Colonización materna por S. agalactiae con profilaxis adecuada.
- Peso bajo al nacer < de 1500 gramos.

Por otro lado, basados en la fisiopatología de la sepsis que hace referencia a la producción de citoquinas como respuesta a la inflamación, existen diferentes biomarcadores que son útiles para el diagnóstico y que deberían poseer una buena sensibilidad y especificidad estadística, así como un valor predictivo positivo y negativo certero entre los que se encuentran:

- **Contaje de células blancas**

  Al ser los glóbulos blancos células de defensa del organismo que se encargan de combatir a los gérmenes que están presentes en procesos inflamatorios, son un biomarcador primordial para saber que el organismo se encuentra ante un proceso infeccioso como es la sepsis. La presencia de un contaje total de leucocitos menor a 7500 puede ser caracterizado para el diagnóstico de sepsis con una sensibilidad del 29% frente al 91 % de especificidad sobre todo a las 6 a 12 horas de nacimiento ya que muchas veces sus valores pueden ser normales en la fase de instauración de la sepsis. (Shah, 2014). Sin embargo, Zea et al. manifiestan que valores bajos de células blancas asociadas a valores bajos del contaje absoluto de neutrófilos se relacionan más a sepsis de origen temprano mientras que valores altos o bajos de leucocitos asociados a valores elevados de neutrófilos y escasas plaquetas se relacionan mayoritariamente a la presencia de sepsis de origen tardío (Zea y Ochoa, 2015).

- **Proteína C reactiva (PCR)**

  Este biomarcador es una proteína de fase aguda que es sintetizada en el hígado dentro de las primeras 4 a 6 horas como reacción a un

proceso inflamatorio logrando así su máximo nivel en sangre a los 2 días del inicio del estímulo, teniendo además una vida media de 19 horas; cabe recalcar que en la etapa neonatal su producción varía de acuerdo a la edad gestacional siendo menor en los pretérmino (Rashwan, 2018) y muchas veces se eleva su valor solo bajo estímulo incluso del mecanismo del trabajo de parto por lo que es recomendable realizar la prueba después de las 24 horas del nacimiento para evitar falsos positivos (Chávez, 2017). Al igual que en nuestro centro de estudio como menciona Hisamuddin et al, (2015); en muchas casas de salud basta un solo examen de este biomarcador para diagnosticar sepsis y sobre todo para el uso de antibiótico sin embargo, es necesario conocer que el hígado se demora cerca de 8 horas para producir Proteína C reactiva ante el estímulo infeccioso para después alcanzar su punto máximo a las 48 a 72 horas por lo que se recomiendan realizar éste examen al momento de la admisión del paciente y a las 72 horas, como Hisamuddin et al, (2015); realizaron un estudio en el que determinaron que la realización de este examen tiene una sensibilidad del 76.92% y especificidad del 53.49%, con un valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 48.94% (Hisamuddin, 2015), lo que determina que este examen no es lo suficientemente específico como para determinar como el examen estándar para el diagnóstico de sepsis. Sin embargo, se conoce que los valores de PCR son de mayor ayuda al momento del uso de antibioticoterapia para evaluar su eficacia (Shermadou y Mavrogeorgos, 2018).

- **Interleucina 6**

Esta es una glucoproteína producida al igual que otros reactantes de fase aguda por macrófagos, una de las más importantes dentro de los procesos infecciosos y/o inflamatorios ya que además ser una de las citoquinas que se segrega rápidamente al iniciarse la infección, 60 minutos y su pico máximo de 4 a 6 horas; también son quienes activan a los linfocitos B y T para generar anticuerpos en defensa de la infección. Ganesan et al, (2016), mencionan que esta citoquina es más sensible que la PCR sin embargo, no puede ser usada como un solo biomarcador diagnóstico de sepsis por su tiempo de vida media de pocos minutos. En su mismo estudio realizado en India Ganesan et al, (2016), determinaron que los niveles de esta interleucina son mayores en quienes se sospecha clínicamente de sepsis con una sensibilidad del 100% y especificidad del 62% que concuerda con otros estudios en los que se evaluó el mismo parámetro diagnóstico (Ganesan, 2016).

- **Procalcitonina**

Esta proteína al igual que la mayoría de biomarcadores se presentan en el plasma bajo respuesta a la producción de citoquinas en procesos inflamatorios la cual es producida en el hígado por macrófagos, la misma que empieza su secreción a partir de las 2 horas después de la exposición inflamatoria con su pico máximo a las 12 horas. Así como su elevación normal del proceso fisiológico del paciente a las 48 horas de vida. En estudios realizados se comprobó que la sensibilidad y especificidad de esta prueba llega al 80% y 90% respectivamente (Al-

Zahrani, 2015). Al igual que la PCR, esta proteína también se presenta en procesos como hipoxia, coriamnionitis, preeclampsia, etc.

- **Hemocultivo**

Es considerado el examen estándar que revela netamente la presencia de sepsis sin embargo Rashman et al, (2018); señalan que tiene baja sensibilidad y la mayoría de veces se presentan falsos negativos (Rashwan, 2018). Por lo que se recomienda obtener muestras de al menos dos sitios diferentes para obtener resultados más confiables además que es necesario de al menos una cantidad considerable de sangre de aproximadamente 1 ml que de cierta forma a veces resulta complicados en los neonatos y también por otros factores como la profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo identificados (Al-Zahrani, 2015). Sin embargo, otros estudios determinan que basta con 0.5 ml de sangre para poder lograr el estudio de laboratorio adecuado. Es importante mencionar que de cierta forma los microorganismos patógenos en el cultivo de sangre solo aparecen en el 62% de los casos como lo menciona Das Satyaki (Das, 2016). Una vez obtenido un hemocultivo positivo es necesario realizar por segunda ocasión para verificar si el tratamiento es el adecuado.

- **Punción Lumbar**

Como parte de las complicaciones de presentar sepsis neonatal se encuentra la meningitis por lo que es importante realizar la punción lumbar sobre todo en pacientes de quien se sospecha sepsis tardía al

igual que en pacientes que presentaron hemocultivos positivos (MSP, 2015).

- **Otras Pruebas Moleculares**

Existen pruebas moleculares que ayudarían al diagnóstico de sepsis y que evidentemente proporcionarían resultados más efectivos, confiables y sobre todo con mayor rapidez entre los que se encuentra la Reacción de la Cadena de la Polimerasa (RPC) que por ser una prueba que amplifica regiones específicas del gen del microorganismo patógeno se encarga sobre todo de detectar el ácido ribonucleico en el cromosoma 16S que se encuentra presente en la mayoría de patógenos siendo así una prueba con alta sensibilidad y especificidad (Flores, Versalovic, Leeflang, y Pammi, 2017). Sin embargo, este tipo de pruebas moleculares tienen un elevado costo y no son de acceso rápido para la población.

HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA

Una herramienta que se utiliza como predictor en el diagnóstico de sepsis neonatal, es la escala hematológica de Rodwell la cual es un método fácil y rápido de realizar además de brindar un diagnóstico oportuno con los datos obtenidos, el personal médico se puede guiar para evitar el uso innecesario de antibióticos (Stoll, 2016) (Sharma, 2017).

Tiene una buena relación costo beneficio y es simple de realizar, mediante el análisis de una muestra de sangre periférica (Aparna y Harendra, 2011) (Naranjo y Olazával, 2015).

Esta escala analiza 7 parámetros hematológicos los cuales son: recuento total de leucocitos, recuento total de polimorfonucleares, relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales, relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros, recuento de neutrófilos inmaduros, cambios degenerativos como vacuolización, granulaciones tóxicas o cuerpos de Dohle y por ultimo trombocitopenia. Se refiere a los neutrófilos inmaduras a cayados, bastoncillos, en banda o metamielocitos (Naranjo y Olazával, 2015). Se puntúa a cada parámetro con 1 y la interpretación es de la siguiente manera:

- Menor o igual a 2: sepsis improbable
- 3 – 4: sepsis probable
- Igual o mayor a 5: sepsis muy probable

En un estudio observacional donde se evaluó a la escala hematológica de Rodwell como predictor para el diagnóstico de sepsis neonatal, se obtuvo como resultado que existe asociación y capacidad predictiva diagnóstica de la escala para sepsis neonatal temprana. Con un puntaje de 3 o 4 en la escala, la sensibilidad fue de 57,1% y una especificidad del 82,2%, valor predictivo negativo de 94,6% y p = 0,032 (Aguilar, 2017).

TRATAMIENTO

No farmacológico

- **Prevención**

Al ser la sepsis neonatal una de las causas clínicas de mayor severidad en los recién nacidos, todo el personal se encuentra a cargo de su cuidado, es decir, desde los padres hasta los profesionales de salud (Dugani y Kissoon, 2017), quienes deberían estar alerta sobre todo a signos de alarma en los neonatos como son un patrón respiratorio alterado, fiebre, vómito, irritabilidad para poder lograr un manejo a tiempo y óptimo que evite mortalidad en los pacientes. Es importante mencionar que la prevención de cualquier patología proviene desde los factores de riesgo incluso socioeconómicos.

Como indica la guía del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, es importante prevenir la sepsis desde los factores de riesgo sobre todo evitando el parto prematuro el mismo que es el factor principal para adquirir la patología al igual que el tratamiento oportuno.

La evidencia de sepsis de origen tardío menciona que es causada principalmente por medidas de higiene o de procesos invasivos por lo que es importante concientizar al personal de salud y sobre todo a los padres de los pacientes sobre un adecuado lavado de manos y de higiene en general.

Al conocer las estadísticas de infecciones maternas y que pueden afectar el nacimiento del neonato es importante tener prevención en la adquisición de infecciones vaginales o del tracto urinario, se debería

realizar tamizaje oportuno a todas las madres para evitar infección por estreptococo del grupo b y poder realizar profilaxis antibiótica penicilina G 5 millones de unidades (UI) internacionales al inicio del parto y repetir la mitad de la dosis inicial cada 4 horas hasta el alumbramiento, ampicilina 2 gramos intravenosa y la mitad cada 4 horas o sus alternos en caso de alergia, Clindamicina 900 mg cada 8 horas o Eritromicina 500 mg cada 6 horas. Al presentar como único factor de riesgo ruptura prematura de membranas pero no presentar clínica es necesario que se realice observación clínica del neonato junto a la madre por lo menos cada 2 horas y no se recomienda el uso de antibiótico mientras no se presente ningún signo clínico de sepsis a menos que sea un paciente prematuro, sin embargo si se adiciona otro factor de riesgo es importante no olvidar la toma de cultivos de sangre e iniciar antibioticoterapia a pesar de no tener clínica.

Farmacológico

El uso correcto de antibióticos de espectro suficiente para atacar al posible microorganismo causante de sepsis es fundamental para evitar complicaciones; así como el uso de medidas correctivas de los signos clínicos como el uso de oxígeno, corrección de glucosa y una vez implementada toda esta terapia es indispensable realizar las pruebas de laboratorio adecuadas y sobre todo cultivo para corroborar el correcto manejo farmacológico sino

caso contrario corregirlo y suplantar con el adecuado (Kissoon, y otros, 2017) sin dejar de implementar el monitoreo continuo de signos vitales.

Al tener la sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal ya sea por los diferentes factores de riesgo maternos, neonatales o clínica presente, mientras se esperan resultados de los exámenes de laboratorio, es importante iniciar antibioticoterapia para evitar sus complicaciones y sobre todo salvaguardar la vida del neonato sin embargo, no se debe ignorar que el uso inadecuado de antibióticos alteraría de forma crucial la microbiota del neonato la misma que estaría siendo afectada para la defensa frente a otros procesos infecciosos y sobre todo por la resistencia antibiótica que puede generar su mal uso (Klingenberg, 2018).

Las guías NICE determina que la duración del tratamiento con antibióticos a pesar de tener un hemocultivo negativo, pero con clínica marcada de sepsis, es como mínimo 7 días (NICE, 2012).

Según la guía de la Campaña Sobreviviente de Sepsis en el año 2016 se propone que una vez planteado el diagnóstico de sepsis , la primera hora del manejo es primordial para iniciar el tratamiento antibiótico y de soporte vital especialmente en pacientes con clínica marcada, se recomienda primero tomar 2 muestras de cultivo para microorganismos aerobios y anaerobios respectivamente y posterior iniciar el tratamiento antibiótico respectivamente mientras están los resultados de los exámenes; en el caso de no presentar infección es necesario tomar la decisión de descontinuar la administración de antibiótico. Por otro lado, la administración de fluidos o de vasopresores van

a ser importantes en caso de que se presente complicaciones como es el shock séptico (Levy, Evans, y Rhodes, 2018).

Existen distintos puntos para poder elegir un antimicrobiano correctamente entre los que se encuentran, la edad gestacional del neonato, factores de riesgo a los que se encuentra expuesto y su fuente probable de infección. En el Ecuador según los microorganismos más frecuentes y factores de riesgo causantes de sepsis, el Ministerio de Salud Pública plantea en la Guía de Práctica Clínica las siguientes modalidades de tratamiento (MSP, 2015) :

- **Tratamiento de Primera Línea**

  Se encuentra basado en la combinación de Ampicilina 50 mg/kg cada 8 horas con un Aminoglucósido, Gentamicina, 4 mg/kg cada día; si se la usa de forma empírica hay que asegurarse de tener un diagnóstico seguro con exámenes de laboratorio y clínica, caso contrario se suspende o se debe continuar con la medicación por al menos 7 días.

- **Tratamiento de Segunda Línea**

  Está compuesto por la aplicación de una Tetraciclina, Oxaciclina, 25 mg/kg cada 8 a 12 horas más un Aminoglucósido, Vancomicina, 10-15 mg/kg cada 12 horas.

- **Tratamiento con Cefalosporinas de Tercera Generación**

  Se las recomienda en el caso de la existencia de meningitis y se las asocia a Ampicilina 50 mg/kg cada 8 horas; Cefotaxima es la

cefalosporina de tercera generación más usada a dosis de 50 mg/kg cada 8-12 horas.

- **Tratamiento con Carbapenémicos**

Su uso es recomendado en caso de resistencia de microorganismos a Beta Lactamasas. Meroponemen 20 mg kg cada 8 a 12 horas, Imipenem 25 mg/kg cada 12 horas en 30 minutos.

- **Tratamiento Antifúngico**

Al existir probabilidad de adquirir infección por Cándida se debe realizar la profilaxis con fluconazol 3 mg/kg dos veces por semana hasta las 6 semanas sobre todo en pacientes prematuros y con peso bajo al nacimiento quienes presentan factores de riesgo que elevan la presentación de sepsis micótica como enterocolitis necrotizante, perforación intestinal. En caso de confirmar la infección por Cándida se debe administrar fluconazol a dosis de 12-15 mg/kg intravenoso como dosis de inicio y después el mantenimiento de 6-12 mg/kg día.

La lactancia materna no debe ser suspendida a menos de que exista intolerancia alimentaria. Es importante mencionar que al obtenerse pruebas de cultivo se debe evaluar el uso de antimicrobianos de acuerdo al antibiograma obtenido y descontinuar los antibióticos a las 36 horas después de su inicio si es que el hemocultivo es negativo, la clínica inicial del paciente no ha empeorado y si es que los niveles de Proteína C Reactiva son normales como reportan en el Reino Unido (Paul, Caplan, Morgan, y Turner, 2018).

Todos los fármacos presentan contraindicaciones y efectos adversos por lo que se debe conocer cada una de estas variables para poder administrar óptimamente la medicación.

Criterios de alta.

Tabla 2. Criterios de alta.

1.	Superar la condición patológica que motivó el ingreso.
2.	Asegurar que el tratamiento antibiótico fue adecuado y completo.
3.	Signos vitales normales.
4.	Sin dificultad respiratoria.
5.	Exámenes auxiliares normales.
6.	Sin necesidad de vía venosa por más de 24 horas.
7.	Termoregulación adecuada en cuna corriente.
8.	Succión adecuada, alimentación al seno materno o sonda de gastrostomía si fue necesario.
9.	Haya superado las 34 semanas de edad gestacional corregida y 1.800 gramos de peso.
10.	Adecuado manejo de los padres con charlas de adiestramiento sobre signos de alarma y confirmar que la información haya sido entendida.

Fuente: (MSP, 2015).

CAPÍTULO III

Metodología

1. Justificación.

La infección neonatal continúa siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en recién nacidos, generando el 36% de los cuatro millones de muertes neonatales anuales. La incidencia de infección neonatal es de 5.5 a 170 por cada 1000 vivos. En los países en vía de desarrollo las infecciones son responsables del 8- 80% de todas las causas de muerte neonatal y la mortalidad atribuida a sepsis neonatal es de 9,8% (Camacho, y otros, 2016) (Fleischmann, 2018).

El impacto es negativo en la salud de la población, y los gastos generados en el sistema de salud se los calcula en varios miles de millones de dólares (Baique, 2017).

En el Ecuador, según el INEC (2016), la sepsis en el periodo neonatal ocupó la segunda causa de mortalidad con el 7.13% por lo que representa un problema de salud a nivel Nacional (INEC, 2016).

En el servicio de Neonatología del Hospital Luis Gabriel Dávila, de la ciudad de Tulcán se reportan varios casos de sepsis neonatal dada por: factores de riesgo de sepsis de inicio temprano que incluye factores maternos y neonatales; y factores de riesgo de sepsis de inicio tardío como la necesidad de utilizar procedimientos invasivos, uno de los cuales la intubación endotraqueal. Para el año 2015 se registraron 179 casos de sepsis neonatal. Mientras que para el año 2016 se reportaron 254 ingresos al servicio de neonatología por esta causa, en su mayoría sepsis de origen temprana con 73 casos y 12 casos de sepsis tardía; además se identifica a la ruptura prematura de membranas, seguido de la infección de vías urinarias como factores de riesgo materno más frecuentes. Y para el año 2017 se identificaron 240 ingresos hospitalarios donde la mayoría de casos con 96, continúa siendo la sepsis de origen temprano. Además, se evidencia varios casos de sepsis asociado a maniobras de intubación de 17 en total para este año (Unidad Estadística, Neonatología, Hospital Luis G. Dávila, 2015-2018).

La sepsis neonatal es una causa de morbilidad de alta incidencia y al mismo tiempo representa valores elevados de mortalidad. Su diagnóstico es uno de los desafíos más difíciles de la Neonatología por los signos clínicos inespecíficos como de los bioquímicos de laboratorio. Por lo que es importante determinar claramente cuáles son los factores de riesgo implicados en la patología, así como la antibioticoterapia de mejor elección para tener una buena evolución de los pacientes (Pérez, 2015).

2. Problemas y Objetivos

2.1 Problema de Investigación

La infección neonatal continúa siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en recién nacidos, generando el 36% de los 4 millones de muertes neonatales anuales. La incidencia de infección neonatal es de 5.5 a 170 por cada 1000 vivos. En los países en vía de desarrollo las infecciones son responsables del 8- 80% de todas las causas de muerte neonatal y la mortalidad atribuida a sepsis neonatal es de 9,8% (Camacho, 2017).

El impacto es negativo en la salud de la población, y los gastos generados en el sistema de salud se los calcula en varios miles de millones de dólares (Baique, 2017).

En el Ecuador, según el INEC (2016), la sepsis en el periodo neonatal ocupó la segunda causa de mortalidad con el 7.13% por lo que representa un problema de salud a nivel Nacional (INEC, 2016).

2.2 Pregunta de Investigación

¿Son los factores de riesgo de sepsis neonatal determinantes para la evolución de la sepsis neonatal en los pacientes ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Luis G. Dávila de la ciudad de Tulcán de enero de 2015 a enero de 2018?

2.3 Objetivo General

Analizar la evolución de la sepsis neonatal en base al diagnóstico oportuno con la identificación de factores de riesgo, signos clínicos y análisis de laboratorio en los pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis neonatal al servicio de neonatología del Hospital Luis G. Dávila de la ciudad de Tulcán.

2.4 Objetivos Específicos

- Determinar los factores de riesgo más prevalentes para la aparición de sepsis neonatal.
- Analizar el uso de antibióticos y la evolución clínica y de laboratorio de los neonatos con sepsis.
- Analizar (el uso de pruebas de laboratorio) el uso de la escala de hematológica de Rodwell para determinar la presencia y evolución de sepsis neonatal.

3. Hipótesis

La evolución de la sepsis neonatal depende de los factores de riesgo tanto maternos como neonatales y del uso apropiado de antibiótico terapia en los pacientes ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Luis G. Dávila de la ciudad de Tulcán de enero de 2015 a enero de 2018.

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

Observacional analítico de corte transversal.

4.2 Universo y Muestra

Universo de estudio

Está constituido por 695 pacientes atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Luis G. Dávila en el período de enero de 2015 a enero de 2018.

Muestra de estudio

Aquellos pacientes que fueron atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Luis G. Dávila en el período de enero de 2015 a enero de 2018 que cumplan con los criterios de inclusión.

4.3 Criterios de inclusión

- Pacientes nacidos en el Hospital Luis G. Dávila.
- Pacientes ingresados a la unidad de neonatología del HLGD con diagnóstico de sepsis.
- Neonatos a partir de 37 semanas de edad gestacional.
- Neonatos con alteraciones de laboratorio en base a escala de Rodwell y PCR.

- Neonatos con madres que presentaron factores de riesgo durante el embarazo: infección de vías urinarias, vaginosis, corioamnionitis y falta de control prenatal.

- Neonatos con factores de riesgo al nacimiento: peso bajo al nacimiento (menor a 2500 gramos), líquido amniótico meconial, APGAR menor a 7, necesidad de procedimientos invasivos.

- Neonatos con alteraciones en la frecuencia cardiaca menor a 100 lpm y mayor a 150 lpm.

- Pacientes con alteraciones en la termorregulación.

- Pacientes que presentan intolerancia alimentaria.

- Pacientes que presentan mala succión.

- Pacientes con hipoglicemia o hiperglicemia.

- Pacientes con hipoactividad o irritabilidad.

- Pacientes con cambios del patrón respiratorio.

- Pacientes que recibieron antibioticoterapia durante su estancia hospitalaria.

4.4 Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 28 días de edad.

- Paciente manejado ambulatoriamente previamente.

- Pacientes con cardiopatías congénitas.

- Pacientes con otras alteraciones metabólicas.

- Pacientes transferidos de otras unidades de salud.

- Pacientes prematuros menores a 37 semanas de edad gestacional.

Tabla 3. Operacionalización de variables.

4.5 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	UNIDAD DE MEDIDA /CATEGORÍA	INDICADOR
SEXO	Se refiere a los pacientes masculinos y femeninos.	Cualitativa	Femenino Masculino	1 = Femenino 2 = Masculino	Frecuencia y porcentaje
EDAD GESTACIONAL	Desde el nacimiento hasta los 28 días	Cualitativa	A término: 37-41 semana Postérmino: mayor 42	1 = A término 2 = Postérmino	Frecuencia y porcentaje
PESO	Pacientes con peso bajo, adecuado y elevado al nacer	Cuantitativo	Gramos	Gramos	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
ICTERICIA PRECOZ	Se refiere a pacientes que presentan o no ictericia antes de las 24 horas.	Cualitativo	Ictericia No Ictericia	1 = Ictericia 2 = No Ictericia	Frecuencia y porcentaje

ALTERACIONES DE LABORATORIO	Se refiere a los cambios observados en cifras de laboratorio de acuerdo a la escala de Rodwell.	Cualitativo	Alterado No alterado	1 =Alterado 2 =No alterado	Frecuencia y porcentaje
LEUCOCITOS	Pacientes que presentaron leucocitosis o leucopenia.	Cuantitativa	mm3	mm3	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
NEUTRÓFILOS	Pacientes que presentaron neutrofilia o neutropenia.	Cuantitativa	mm3	mm3	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
PLAQUETAS	Pacientes que presentaron trombocitopenia o trombocitosis.	Cuantitativa	mm3	mm3	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo

PCR	Se refiere al examen de laboratorio donde se puede encontrar valores normales o elevados.	Cuantitativa	mg/dl	mg/dl	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
ALTERACIONES CARDIOVASCULARES	Pacientes que presentaron taquicardia o bradicardia.	Cualitativo	Normal Bradicardia: ≤100 Taquicardia: ≥180	1 = Normal 2 = Bradicardia 3 = Taquicardia	Frecuencia y porcentaje
ALTERACIONES METABOLICAS	Pacientes que presentaron hipoglicemia o hiperglicemia	Cualitativo	Normal Hipoglicemia: *≤40* Hiperglicemia: ≥100	1 = Normal 2 = Hipoglicemia 3 = Hiperglicemia	Frecuencia y porcentaje
ALTERACIONES RESPIRATORIAS	Se refiere a los pacientes que requirieron apoyo ventilatorio.	Cualitativo	Normal: 30 a 60 Bradipnea: ≤ 25 Taquipnea ≥60	1 = Taquipnea 2 = Bradipnea	Frecuencia y porcentaje
ALTERACIONES DIGESTIVAS	Pacientes que presentaron intolerancia alimentaria o mala succión.	Cualitativo	Intolerancia alimentaria Mala succión	1 = Intolerancia alimentaria 2 = Mala succión	Frecuencia y porcentaje
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	Pacientes que se mostraron hipoactivos o irritabilidad	Cualitativo	Hipoactividad Irritabilidad	1 = Hipoactividad 2 = Irritabilidad	Frecuencia y porcentaje

TERMOREGULACIÓN	Pacientes que presentaron alteraciones en la termoregulación menor o igual a 36ºC; o mayor o igual a 38ºC. .	Cualitativo	Si termoregula No termoregula	1 = Si termoregula 2 = No termoregula	Frecuencia y porcentaje
ANTIBIÓTICOS	Pacientes en quienes se usó antibióticos de primera, segunda o tercera línea.	Cualitativo	Antibiótico de primera línea Antibiótico de segunda línea Antibiótico de tercera línea	1 = Antibiótico de primera línea 2 = Antibiótico de segunda línea 3 = Antibiótico de tercera línea	Frecuencia y porcentaje
TIEMPO DE ANTIBIOTICOTERAPIA	Número de días transcurridos desde el inicio de antibioticoterapia hasta el egreso del paciente.	Cuantitativo	Número de días.	Días	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo

FACTORES DE RIESGO MATERNOS	Se considera dentro de los factores de riesgo materno la presencia de infección de vías urinarias, vaginosis recurrentes o en el tercer trimestre de embarazo y corioamnionitis.	Cualitativo	Infección de vías urinarias.	-Infección de vías urinarias -Vaginosis -Ruptura Prematura de Membranas	Frecuencia y porcentaje
FACTORES DE RIESGO NATALES	Se considera dentro de los factores de riesgo natales presencia de líquido meconial y procedimientos invasivos	Cualitativo	Líquido meconial Intubación Necesidad de Cpap	- Peso bajo - Líquido meconial - Intubación - Cpap	Frecuencia y porcentaje.

4.6 Procedimientos de recolección de la información

La intervención estará dividida en 3 etapas:

Primera: (Recolección de Datos) Se realizará la recolección de historias clínicas del universo de la muestra del estudio, del área de estadística del Hospital Luis G Dávila de la ciudad de Tulcán previa autorización de la máxima autoridad del establecimiento de salud.

Segunda: (Tabulación) Se registrarán los datos de las historias clínicas en la tabla de recolección de datos elaborada en el programa Excel para posteriormente ingresarlos en el sistema SPSS versión 25.

Tercera: (Análisis) se realizará el análisis de los datos obtenidos en el sistema SPSS para obtener datos comparativos de cada variable en estudio.

Cuarta: (Conclusión) se realizará una evaluación objetiva de todos los datos obtenidos para generar conclusiones y recomendaciones del estudio.

4.7 Plan de análisis de datos

Los datos serán levantados con la ayuda del programa Excel, donde serán tabulados y codificados para la creación de la base de datos. El análisis estadístico se realizará con ayuda del paquete estadístico SPSS. Se realizará el análisis descriptivo de las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar, máximos y mínimos).

Para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado se realizará mediante tablas de contingencia, para medir la dependencia entre variables se utilizará la prueba de X^2 y/o el *test de Fisher* con un intervalo de confianza del 95% y una significancia de 0,05.

4.8 Aspectos bioéticos

El presente estudio está basado en el análisis de pacientes con sepsis neonatal, sin embargo no se tuvo contacto directo con los mismos por ser un estudio de tipo observacional analítico de corte transversal realizado en el periodo de enero 2015 a enero de 2018 por lo que no representa riesgo alguno para los pacientes y a su vez no amerita la realización de consentimiento informado.

Para empezar con este estudio, se realizó el protocolo de investigación, el cual fue evaluado, autorizado y aceptado por el Decano de la Facultad de Medicina y por el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina (Anexo 4).

Adicionalmente, se solicitó autorización en el Hospital Luis G. Dávila de Tulcán tanto para realizar el estudio como para la obtención de datos basados en las historias clínicas de los pacientes, sin violar la privacidad de los mismos (Anexo 5).

Para el manejo de la información se mantuvo absoluta confidencialidad, se utilizó un código alfa numérico único con el cual se asegure el anonimato de la identificación y la reserva de los datos de cada paciente sujetándose a los acuerdos hechos en la declaración de Helsinki, junto con la carta de confidencialidad firmada por parte de las autoras y la Institución donde fue realizado el estudio.

4.9 Aspectos administrativos

Recursos Personales.

- Dra. Catalina Verdesoto, directora y tutora de tesis.
- Carla Lizbeth Castro Andrango, Genoveva Carolina Neacato Iturralde, investigadoras.
- Área de estadística del Hospital Luis G. Dávila

Recursos Institucionales.

- Hospital Luis G. Dávila
- Servicio de Neonatología
- Universidad Católica del Ecuador
- Ministerio de Salud Pública

Recursos físicos y bibliográficos.

- Equipos de Computo
- Material de Lectura y revisión bibliográfica
- Internet
- Material para impresión
- Historias Clínicas
- Tablas para recolección de datos

- Información facilitada por el departamento de estadística del Hospital Luis G. Dávila

Económicos (Presupuesto y Financiamiento).

El estudio es autofinanciado por las investigadoras.

CAPÍTULO IV

Resultados

1. Análisis Descriptivo

Variables Sociodemográficas

De un total de 695 pacientes que ingresaron al servicio de neonatología del Hospital Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán en el periodo de enero 2015 a enero 2018, 430 neonatos cumplieron con los criterios de inclusión obteniendo una prevalencia de 61.87% de pacientes con diagnóstico de sepsis. En la tabla 4, se evidencia que la mayoría fueron pacientes de sexo masculino con un total de 278 neonatos, representando el 64,7% del total de la muestra en comparación con el 35,3% (152) de sexo femenino.

Tabla 4. Porcentajes y frecuencias de variables neonatales.

SEXO		
	Frecuencia	**Porcentaje**
Femenino	152	35,3
Masculino	278	64,7
Total	430	100,0

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

En la tabla 5, se demuestra que en cuanto a la edad gestacional la mayoría de pacientes con un porcentaje de 89,8% (386) fueron A término es decir de 37 a 39,9 semanas.

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de variables neonatales.

EDAD GESTACIONAL		
	Frecuencia	**Porcentaje**
A término	386	89,8
Postérmino	44	10,2
Total	430	100,0

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Finalmente, en la tabla 6, el peso al nacimiento de los pacientes se obtuvo tuvo un promedio de 2885,93 gramos (mediana= 2850,00 gramos; DE=431,417 gramos; Rango= 4135 gramos).

Tabla 6.Promedio y rango de variables neonatales.

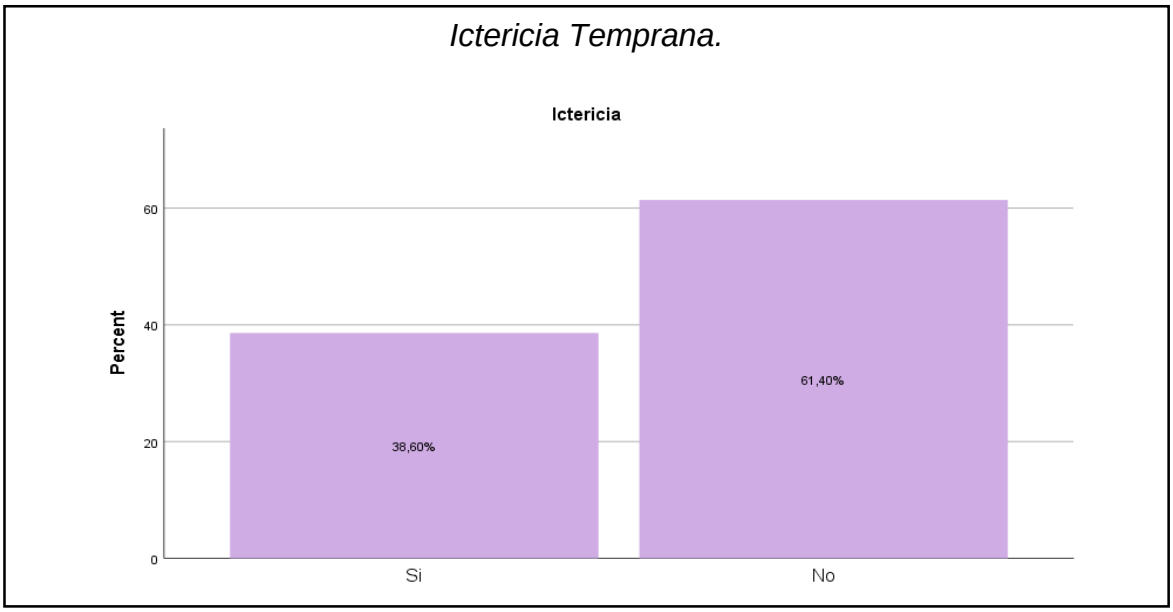
PESO	
	Peso al nacer (gr)
Media	2885,93
Mediana	2850,00
Desviación Estándar	431,417
Rango	4135

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Manifestaciones Clínicas

Se analizaron 7 alteraciones clínicas que se presentan comúnmente en los neonatos que presentan sepsis las mismas que se encuentran descritas a continuación. En la figura 1, se puede observar que el porcentaje de ictericia fue del 38,6% (166) pacientes.

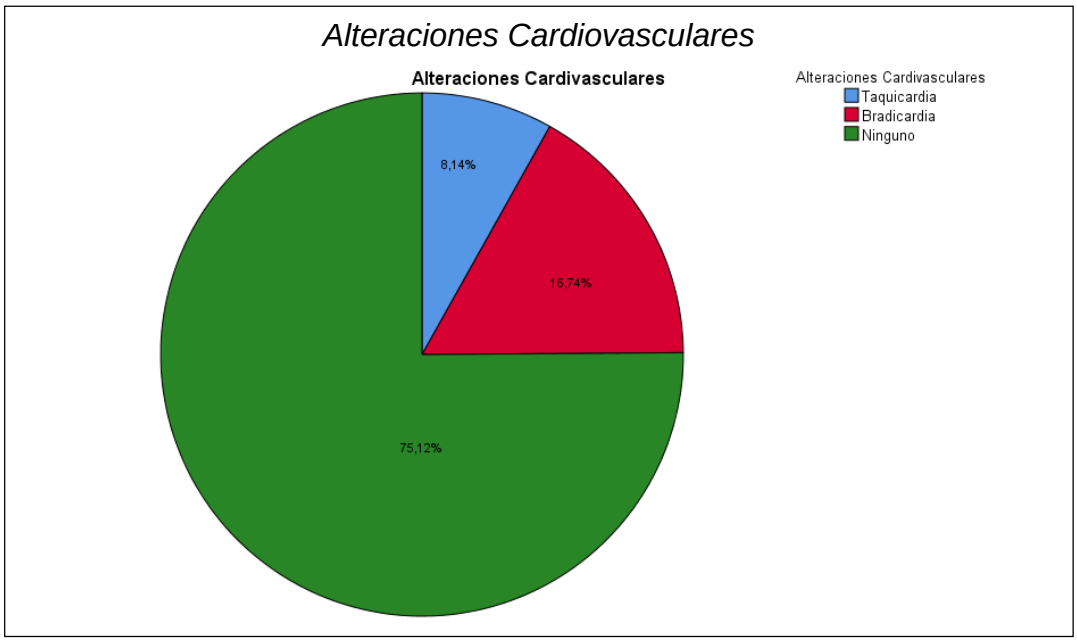
Figura 1. Porcentaje de Ictericia.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

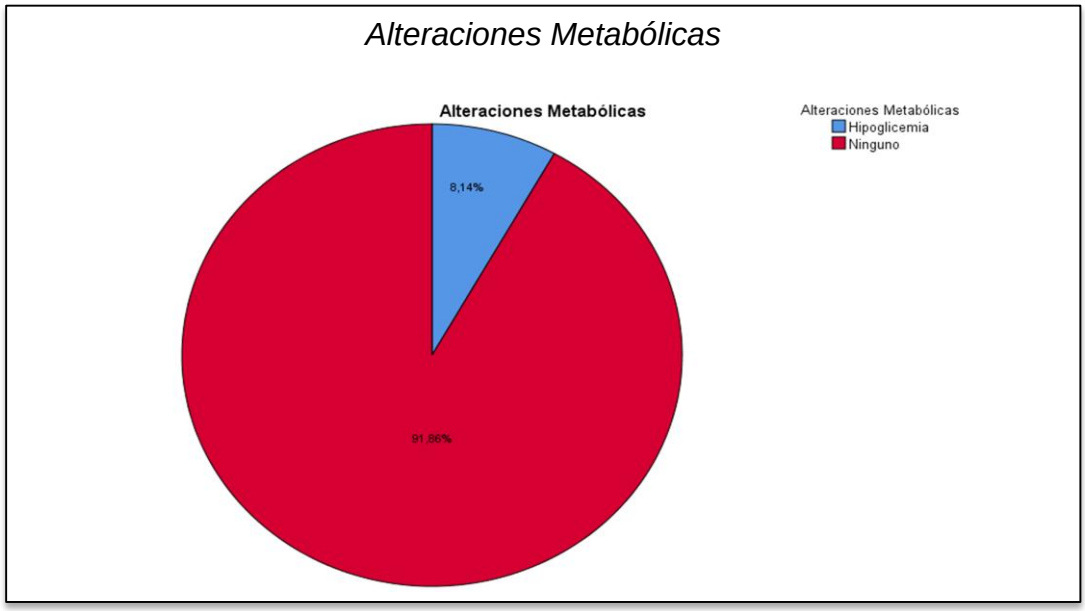
Las manifestaciones cardiovasculares se presentaron en 107 pacientes (24,9%) Figura 2. Pacientes con alteraciones metabólicas se obtuvieron en un número de 35 (8,1%) siendo la alteración clínica de menor presentación en los neonatos Figura 3. Las alteraciones respiratorias relacionadas se presentaron en 201 recién nacidos (46,7%) Figura 4. Las manifestaciones digestivas relacionadas a la presencia de una mala succión o la intolerancia alimentaria de los pacientes son de 44% (189/430) Figura 5. Las alteraciones neurológicas, es decir, cuando los pacientes presentan irritabilidad o hipoactividad se encontró en 139 pacientes (34,7%) Figura 6. Finalmente, los pacientes con una alteración en la termorregulación con valores menores de 36 grados centígrados y mayores a 38º C fueron de 62 neonatos (14,4%) Figura 7.

Figura 2. Porcentaje de alteraciones cardiovasculares.



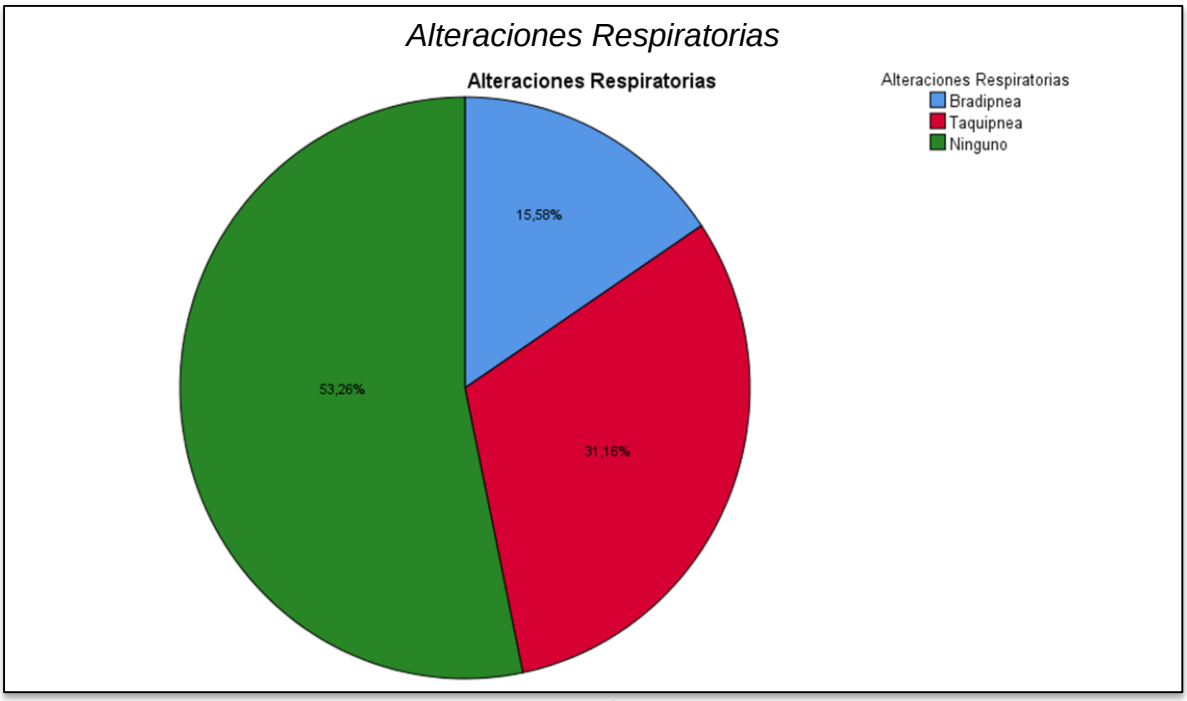
Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 3. Porcentaje de alteraciones metabólicas.



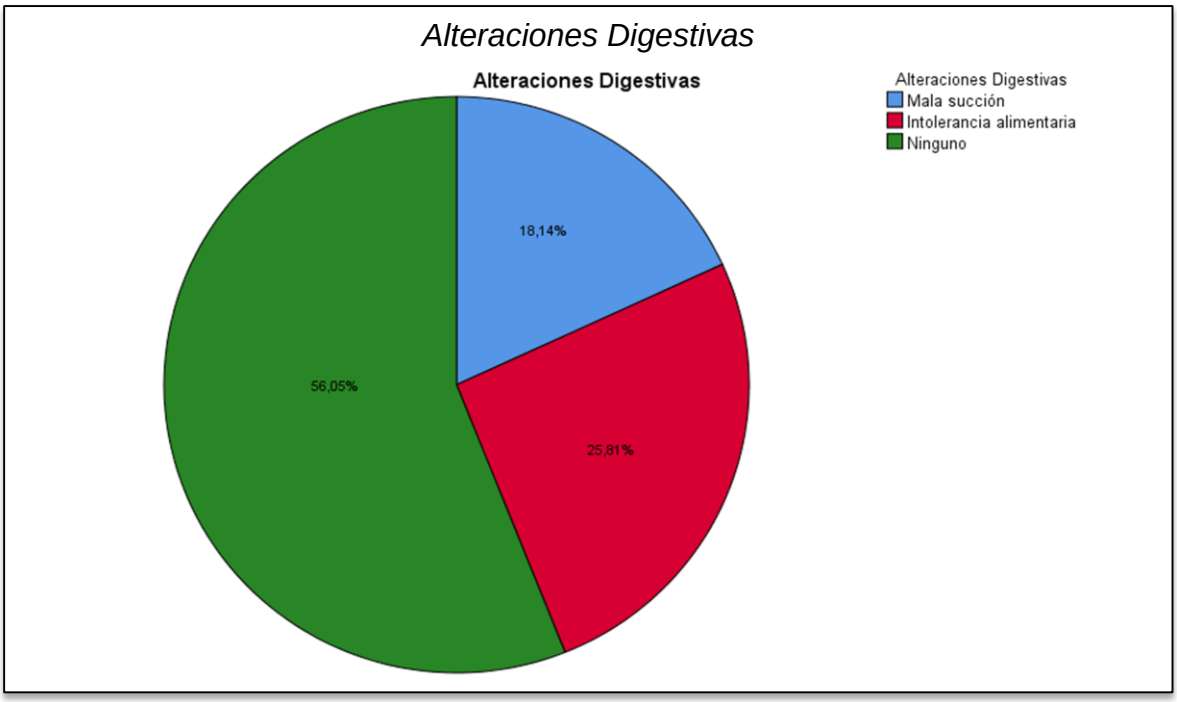
Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 4. Porcentaje de alteraciones respiratorias.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

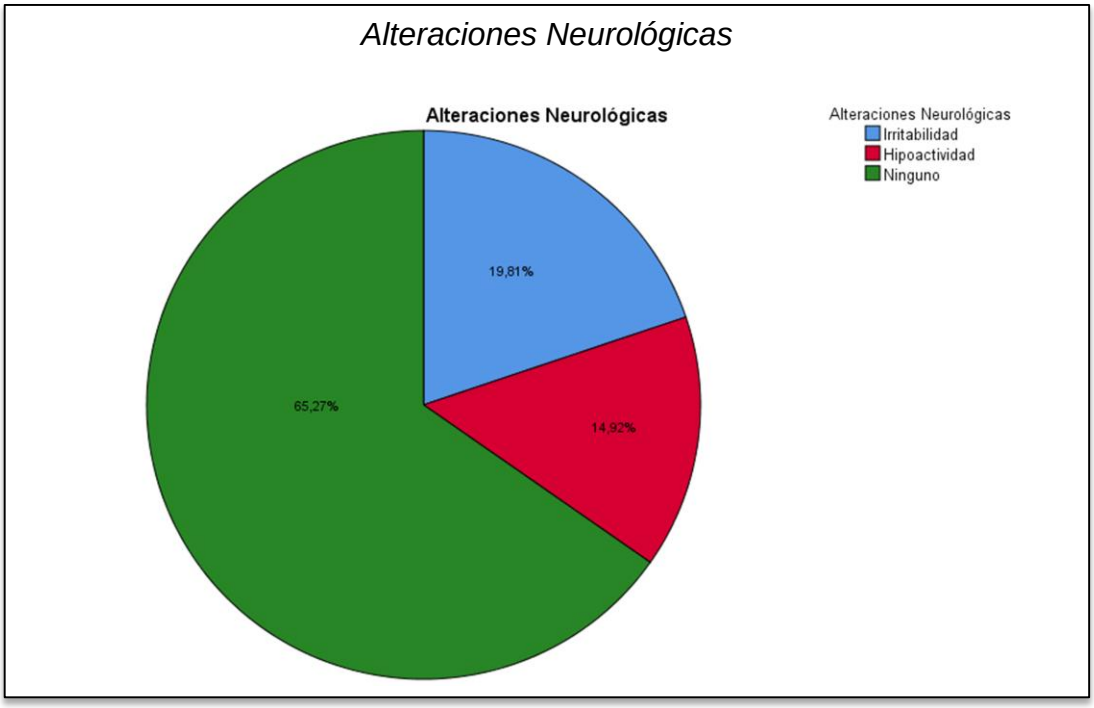
Figura 5. Porcentaje de alteraciones digestivas.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 6. Porcentaje de alteraciones neurológicas.

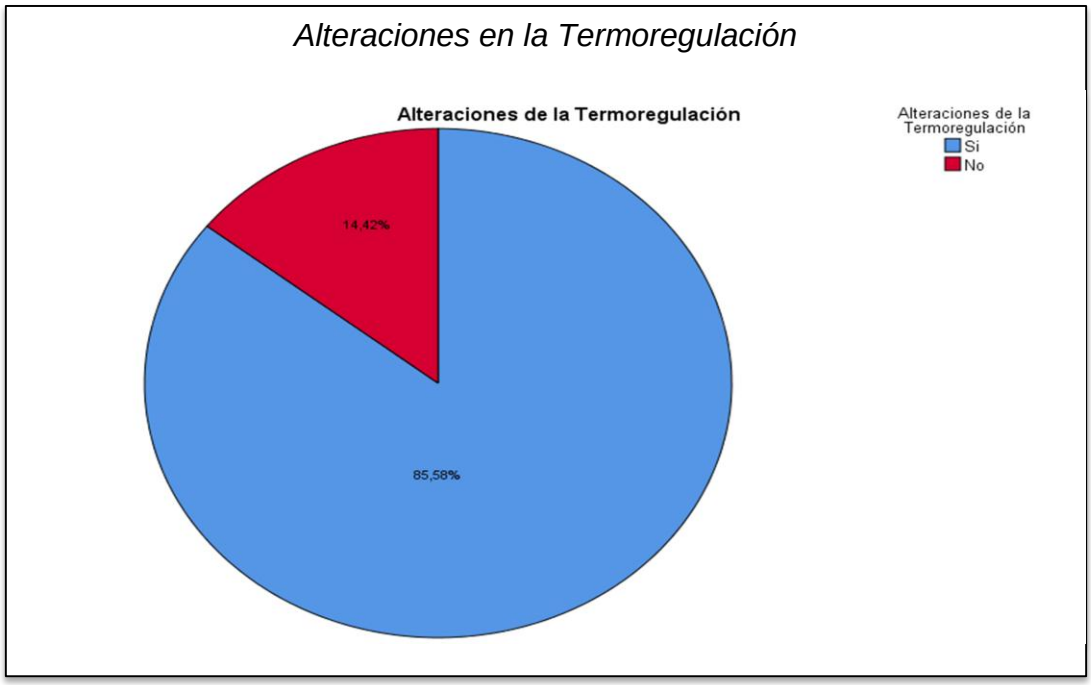
Alteraciones Neurológicas



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 7. Porcentaje de alteraciones de termo-regulación.

Alteraciones en la Termoregulación

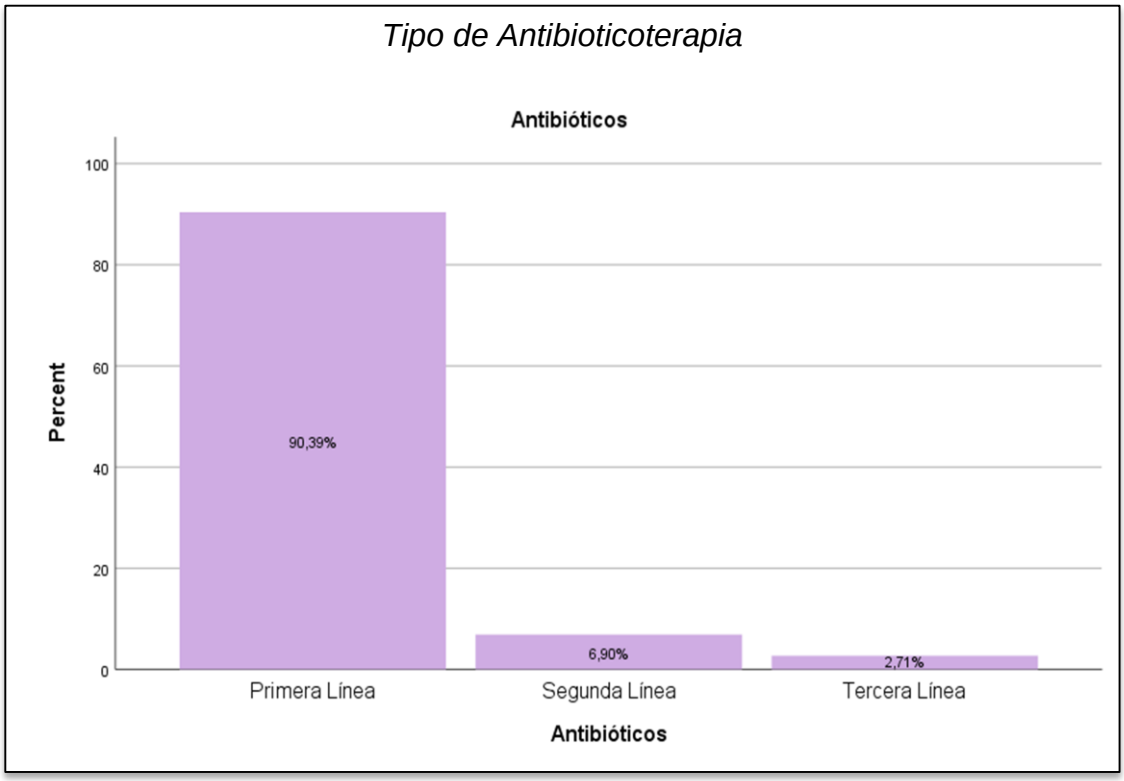


Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Antibioticoterapia.

El uso de antibioticoterapia para sepsis o riesgo de sepsis neonatal en los pacientes ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán se encuentra determinada por: antibioticoterapia de primera línea, es decir, Ampicilina más Gentamicina, aplicada en 367 pacientes (85,3%), mientras que la de segunda línea, Ampicilina con Oxacilina, tuvo un uso del 6,5 % (28/430) y finalmente la de tercera línea, Carbapenémicos, se la usó en 11 pacientes (2,6%) Figura 8.

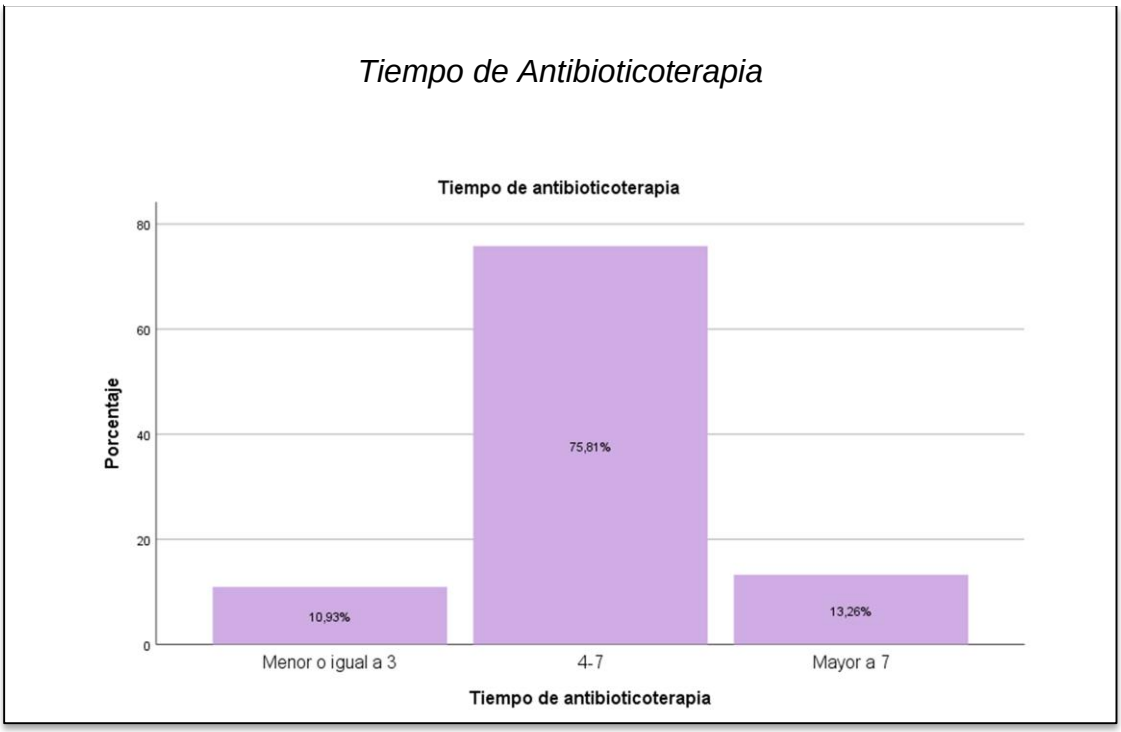
Figura 8. Porcentaje del tipo de antibioticoterapia utilizada.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

En cuanto al promedio de tiempo que se aplicó antibioticoterapia se obtuvo un porcentaje de para tiempo corto 10,93%, de tiempo moderado 75,81% y para tiempo prolongado 13,26%, como se observa en la Figura 9.

Figura 9. Porcentaje de la duración de antibióticos intravenosos.

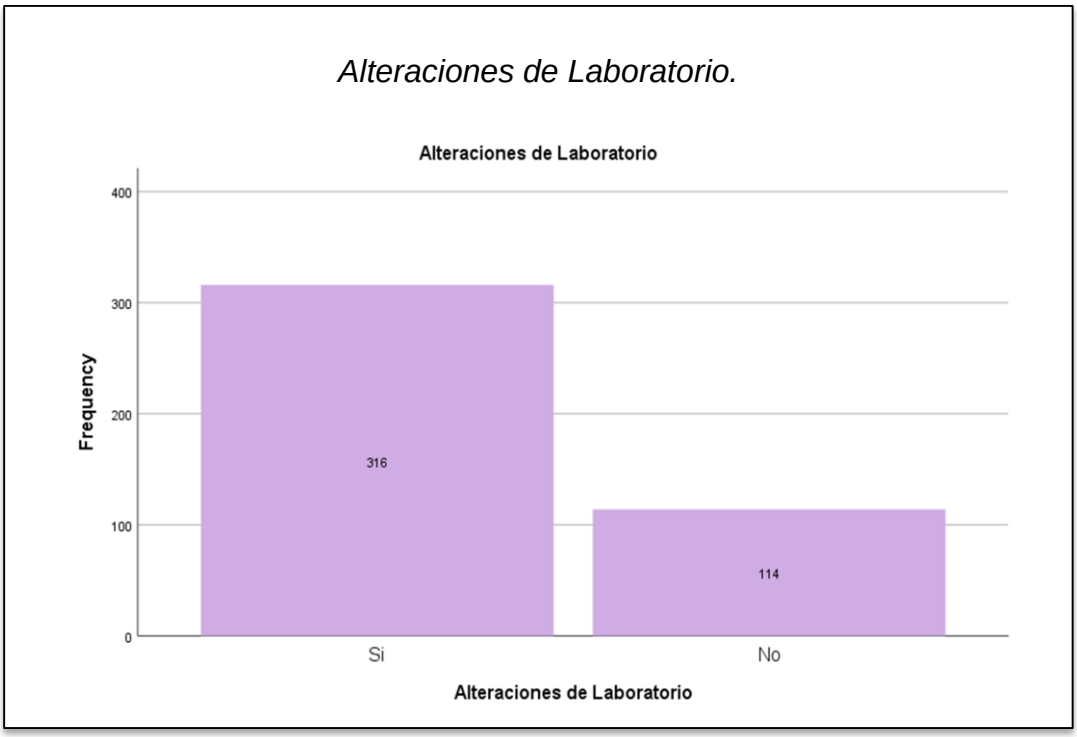


Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Alteraciones de laboratorio

De todos los pacientes que se incluyeron en el estudio, los que presentaron alteraciones en los exámenes de laboratorio en cuanto a leucocitos, neutrófilos, plaquetas y PCR fueron 316 pacientes que representa el 73,48% de la muestra total, datos que se observan en la Figura 10.

Figura 10. Frecuencia de alteraciones de laboratorio.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

A la vez, se evaluó el cambio en los valores de cada uno de los parámetros de laboratorio comparándolos con los del inicio del diagnóstico y los realizados para el alta hospitalaria una vez iniciado el tratamiento antibiótico. Al momento del ingreso a la unidad de neonatología de los pacientes, quienes tenían al menos 24 horas de vida, se obtuvo un valor inicial de leucocitos con un promedio de 22474,449 mm3; (mediana= 21630 mm3; DE= 7484,0235 mm3; mínimo=6800 mm3; máximo= 38500 mm3); mientras que al alta hospitalaria, es decir, teniendo como mínimo 5 días de hospitalización fue de 1249,4 mm3 leucocitos (mediana= 11200 mm3; DE= 5274,618128 mm3; rango= 29800,00 mm3) los mismos que se encuentran dentro de los parámetros clínicos

normales. Los valores de neutrófilos al inicio tuvieron un promedio de 9907,161 mm3 (mediana= 9850 mm3; DE= 4423,7992 mm3; rango= 26920,0 mm3) y después del tratamiento se obtuvo un promedio de 5803,86824 mm3 (mediana= 5400 mm3; DE=2638,538417; rango= 14500,000 mm3).

Por otro lado, las plaquetas al inicio de la patología se presentaron con un promedio de 266000,117 mm3 (mediana= 269000 mm3; DE= 110997,1107 mm3; rango=2050000,0) y finalmente después del tratamiento se obtuvo un promedio de 276198,76190 mm3 plaquetas (mediana= 278000,0000 mm3; DE=134144,845581 mm3; rango= 2590000,000 mm3) Tabla 7.

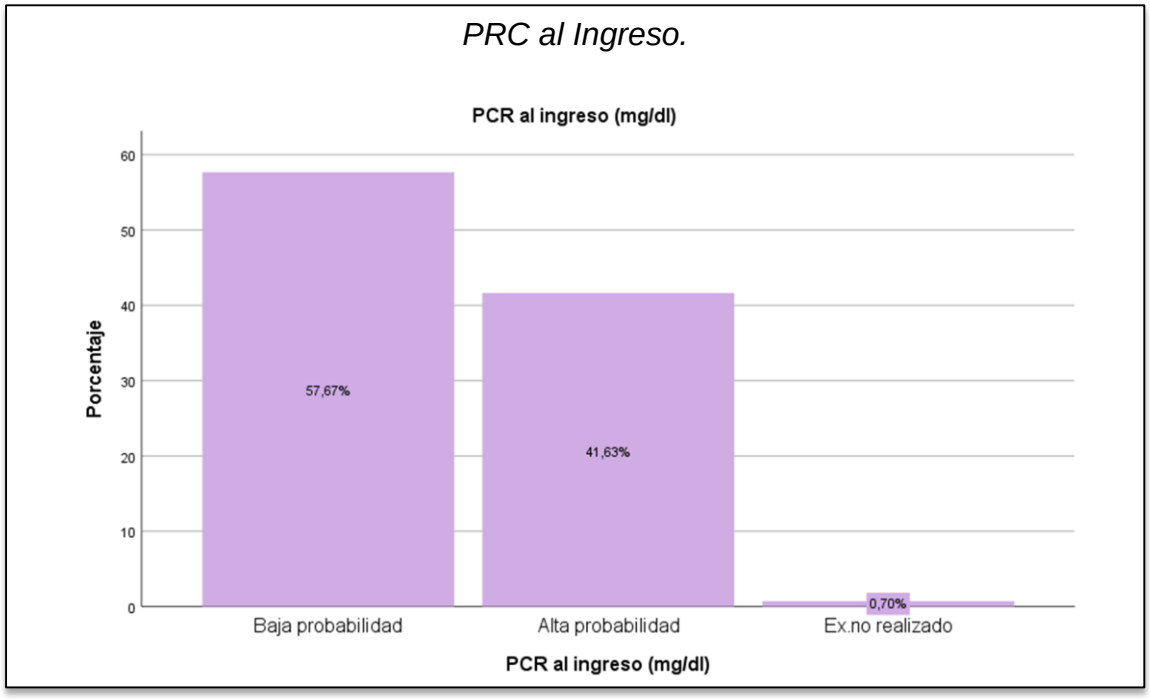
Tabla 7. Evolución de parámetros de laboratorio.

Parámetros de Laboratorio.								
	Alteraciones de Laboratorio	Leucocitos al ingreso (mm3)	Neutrófilos al ingreso (mm3)	Plaquetas al ingreso (mm3)	Leucocitos post tto (mm3)	Neutrófilos post tto (mm3)	Plaquetas post tto (mm3)	Tiempo de antibiótico-terapia
Media	1,27	22474,449	9907,161	266000,117	12949,40000	5803,86824	276198,76190	4,80
Mediana	1,00	21630,000	9850,000	269000,000	11200,00000	5400,00000	278000,00000	5,00
Desviación estándar	0,442	7484,0235	4423,7992	110997,1107	5274,618128	2638,538417	134144,845581	1,676
Rango	1	31700,0	26920,0	2050000,0	29800,000	14500,000	2590000,000	10
Mínimo	1	6800,0	1040,0	120000,0	,000	,000	,000	0
Máximo	2	38500,0	27960,0	2170000,0	29800,000	14500,000	2590000,000	10

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Por otro lado, en cuanto a los valores positivos y negativos de la Proteína C Reactiva tanto al ingreso de los pacientes a la unidad de neonatología como después de recibir tratamiento se pudo determinar que el 57,7% (248) de pacientes tuvieron una baja probabilidad de presentar Sepsis Neonatal en base a los rangos propuestos, mientras que el 41,6% (179) pacientes tuvieron una alta probabilidad de presentar la patología Figura 11.

Figura 11. Porcentaje de probabilidad de presentar sepsis con valores de PCR al ingreso.

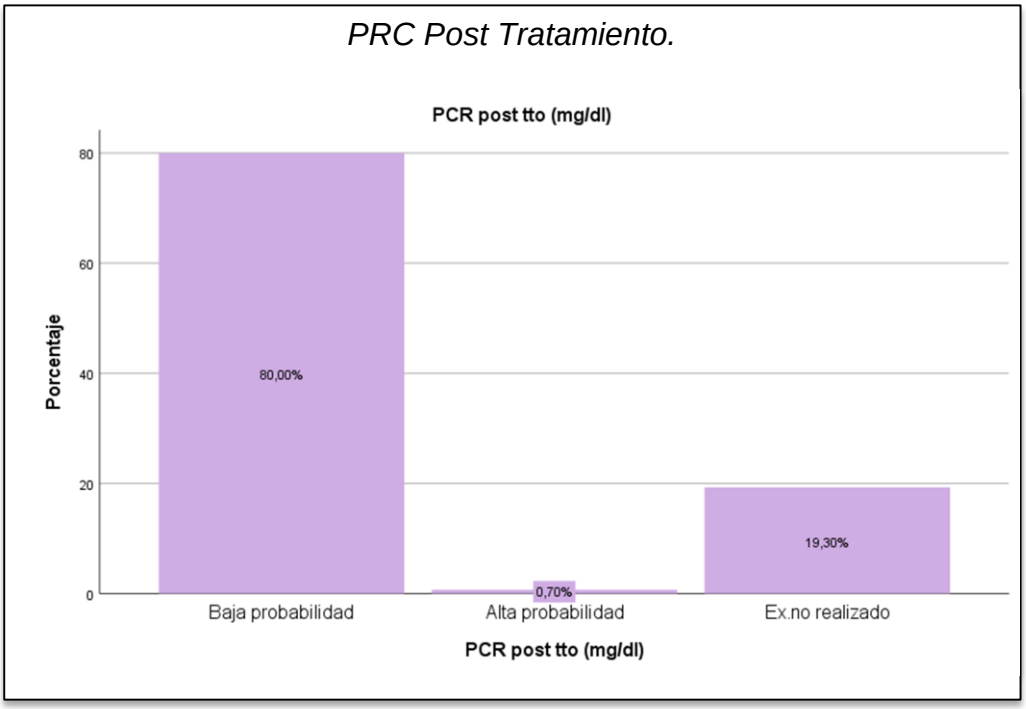


Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Sin embargo, los porcentajes del mismo examen variaron después del tratamiento de los pacientes ya que apenas el 7% (3) pacientes persistieron con alta probabilidad de presentar sepsis en relación al 80% (344) que ya

presentaron baja probabilidad de continuar con sepsis. Cabe recalcar, que 83 (19,3%) pacientes no se les realizó PCR posterior al tratamiento Figura 12.

Figura 12. Porcentaje de probabilidad de presentar sepsis con valores de PCR después de la administración de antibióticos.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Factores de Riesgo Maternos

El factor de riesgo predominante en nuestro estudio fue la infección de vías urinarias con un porcentaje de 40% (172), seguido de la ruptura prematura de membranas con el 30,2 % (130), vaginosis 18,8% (81), fiebre materna 4,6% (20) y finalmente la falta de controles durante el embarazo se presentó en 2,6 % (11) pacientes, como se puede observar en la Tabla 8. En la Tabla 9, se detallan las frecuencias y porcentajes de cada uno de los factores de riesgo maternos encontrados.

Tabla 8. Frecuencia y porcentajes de factores de riesgo maternos (Valores Acumulados).

Factores de Riesgo Materno			
		Frecuencia	Porcentaje
IVU	**Si**	172	40
	No	258	60
RPM	**Si**	130	30,2
	No	300	69,8
Vaginosis	**Si**	81	18,8
	No	349	81,2
Fiebre	**Si**	20	4,7
	No	410	95,3
No Controles	**Si**	11	2,6
	No	419	97,4

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

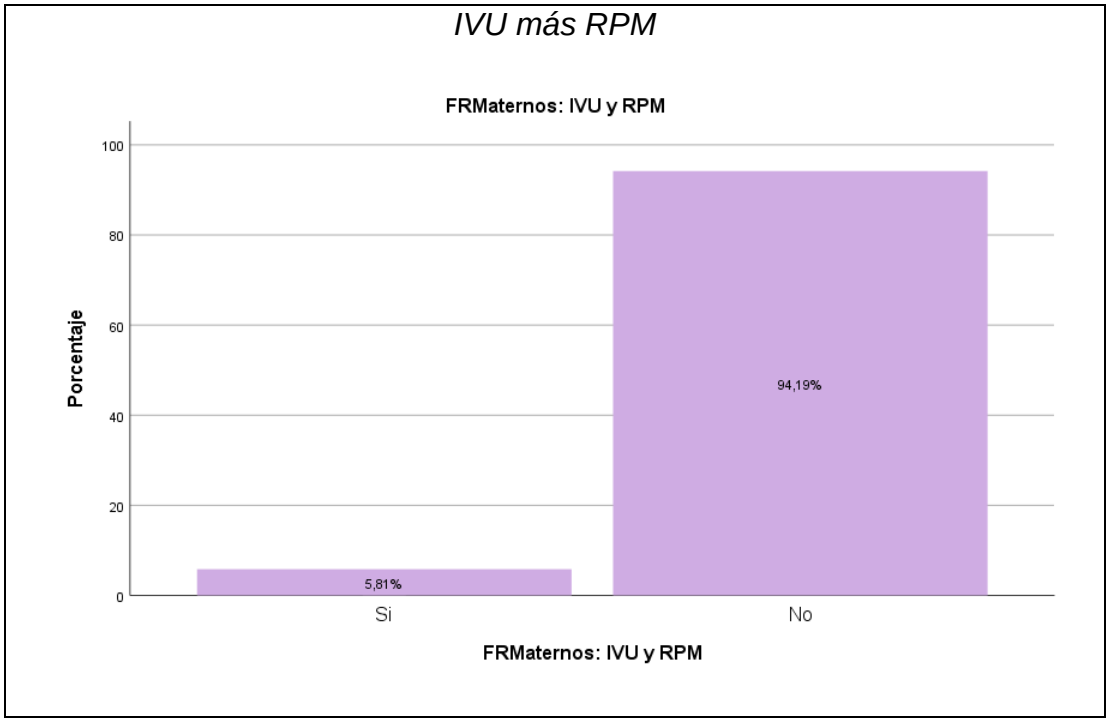
Tabla 9. Frecuencias y porcentajes de las factores de riesgo materno (Valores Individuales).

Factores de Riesgo Materno		
	Frecuencia	**Porcentaje**
IVU	130	30,2
RPM	78	18,1
Vaginosis	52	12,1
Fiebre	1	0,2
No controles	11	2,6
Ninguno	85	19,8
IVU-RPM	23	5,3
IVU-Vaginosis	23	5,3
RPM-Fiebre	19	4,4
RPM-Vaginosis	8	1,9
Total	430	100,0

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

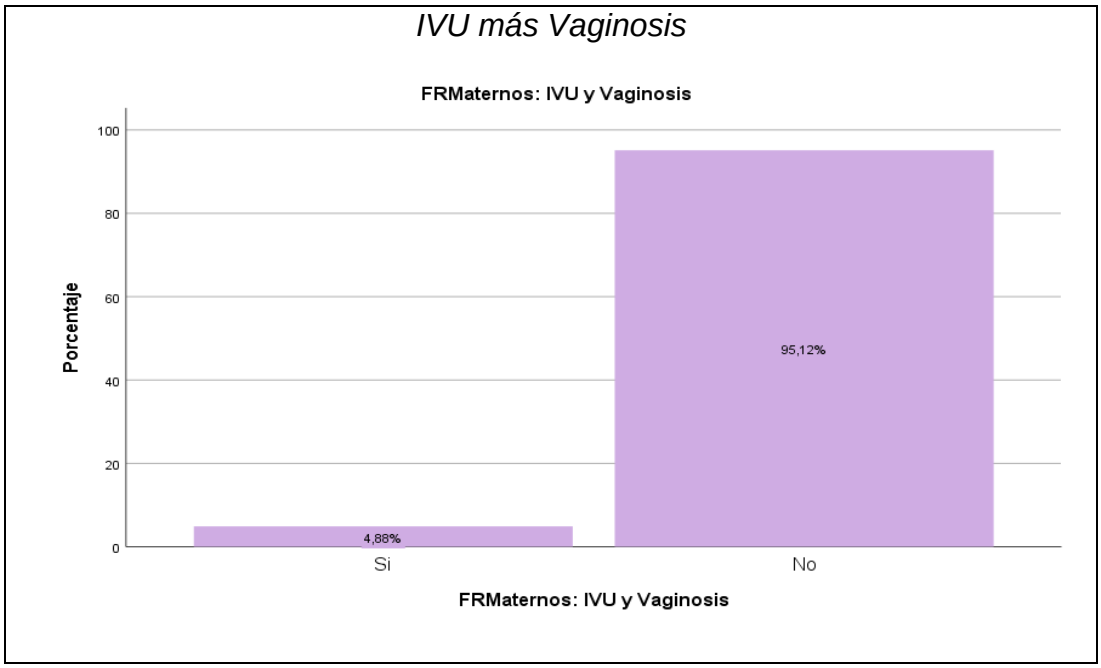
En el estudio algunas madres de los pacientes presentaron más de un factor de riesgo entre los que se encuentran la presencia de IVU más Ruptura Prematura de Membranas y Vaginosis que representaron el 5,8% (25) y 4,9% (21) respectivamente Figura 13 y 14.

Figura 13. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

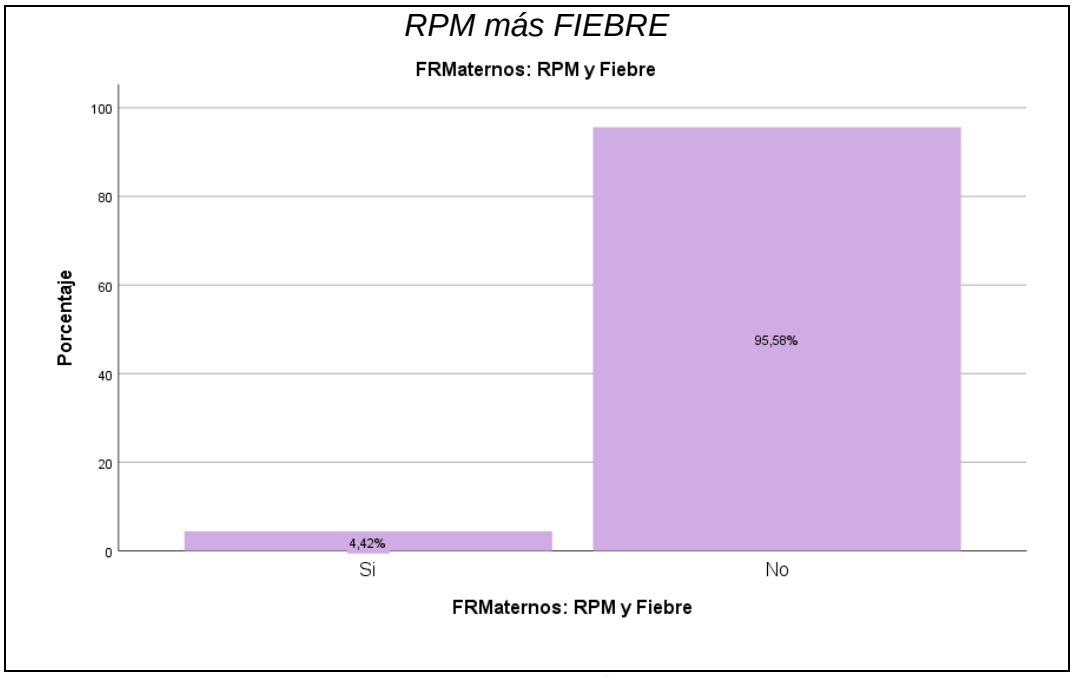
Figura 14. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

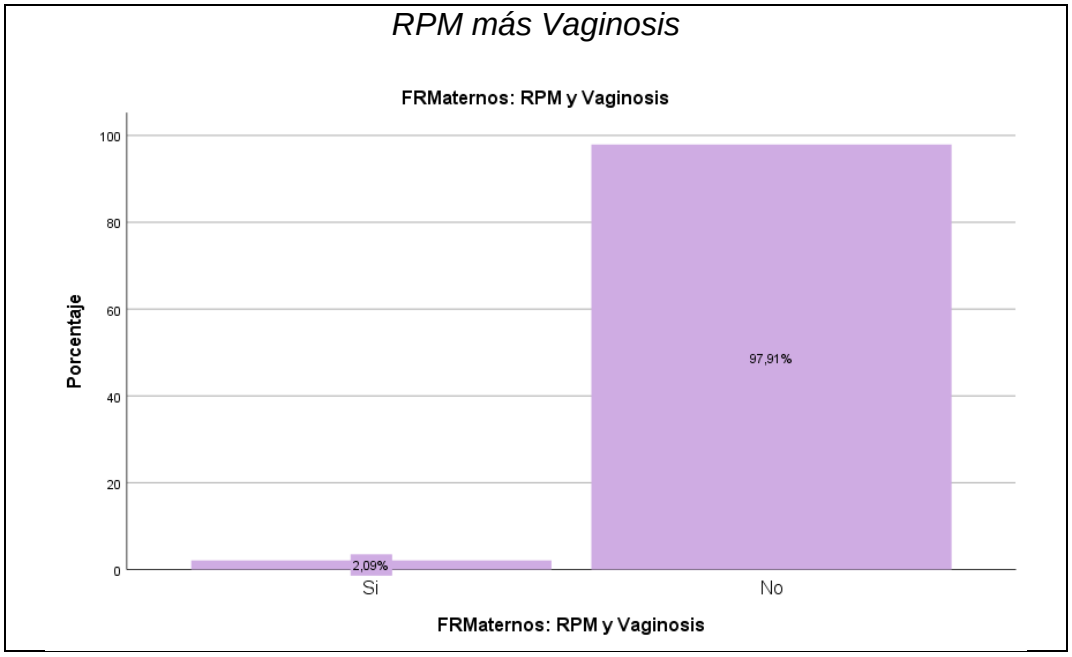
Por otro lado, la presencia de ruptura prematura de membranas asociada a fiebre se presentó con una prevalencia apenas del 4,4%(19) mientras que al asociarse con vaginosis fue de 1,9% (8) Figura 15 y 16.

Figura 15. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 16. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo materno.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Factores de riesgo natales

En cuanto a los factores de riesgo neonatales, se determinó que no existió un factor de riesgo prevalente ya que se obtuvo un porcentaje de 64,9% (279) pacientes que no presentaron ningún factor de riesgo natal, mientras que los factores de riesgo como APGAR bajo al minuto de nacimiento representaron el 0.9% (4), peso bajo al nacimiento el 8,4% (36), presencia de meconio 18,6% (80) e intubación 1,4% (6) Tabla 10.

Tabla 10. Frecuencias y porcentajes de los factores de riesgo natales.

Factores de Riesgo Natales		
	Frecuencia	**Porcentaje**
APGAR Bajo	4	0,9
PBAN	36	8,4
Meconio	80	18,6
Intubación	6	1,4
Ninguno	279	64,9
APGAR Bajo-Intubación	4	0,9
APGAR Bajo-PBAN	13	3,0
PBAN-Intubación	1	0,2
PBAN-Meconio	7	1,6
Total	430	100,0

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

En cuanto a la presencia de más de un factor de riesgo neonatal se pudo determinar que la presencia de una puntuación baja de APGAR al minuto de nacimiento más la presencia de peso bajo al nacimiento se presentó con una

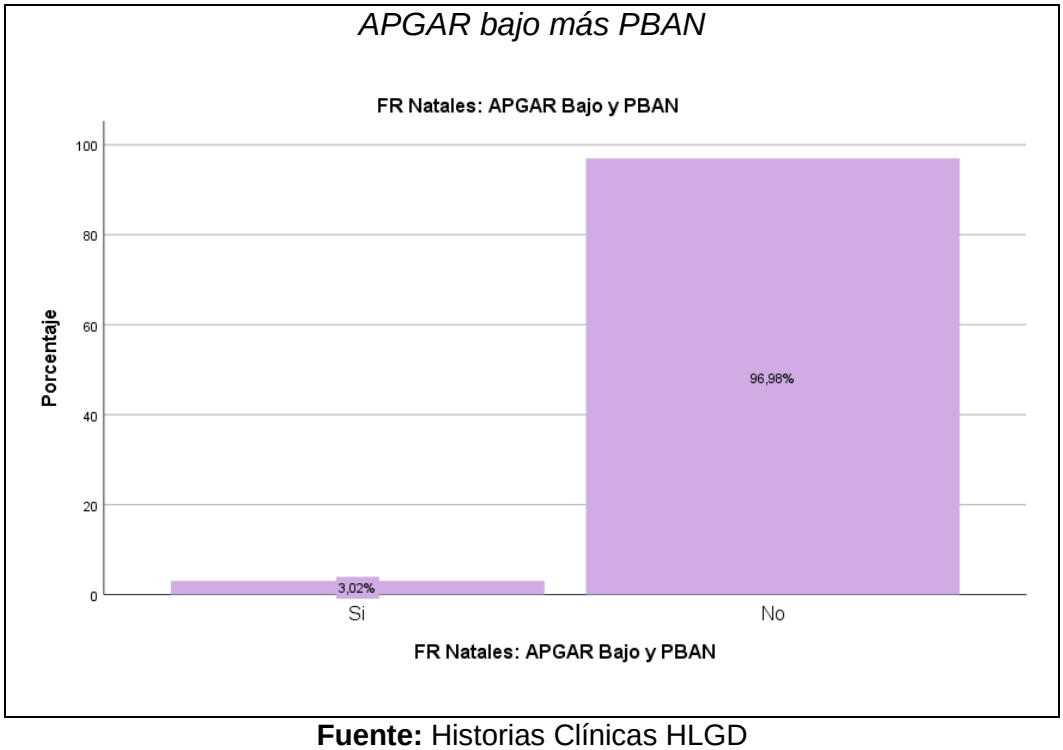
prevalencia del 3% (13) pacientes, seguida de la presencia de APGAR bajo más intubación con una prevalencia de0.9% (4) pacientes Tabla 11.

Tabla 11. Frecuencias y porcentajes de los factores de riesgo natales que se presentan con mayor frecuencia.

Factores		*de Riesgo*	*Natales*
		Frecuencia	Porcentaje
APGAR bajo-PBAN	**Si**	13	3
	No	417	97
APGAR bajo-Intubación	**Si**	4	0,9
	No	426	99,1

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

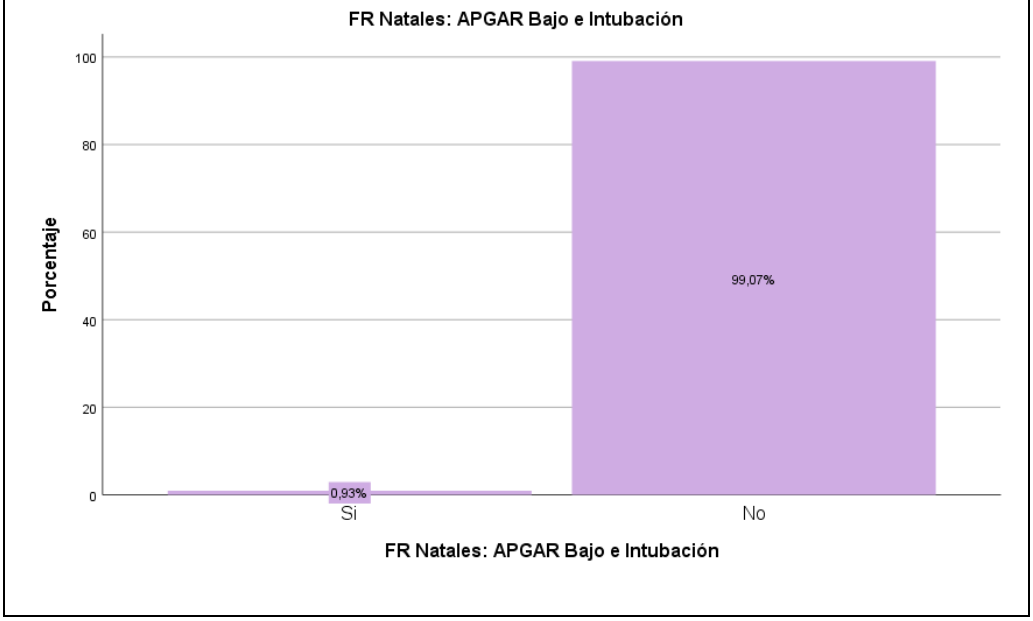
Figura 17. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 18. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal.

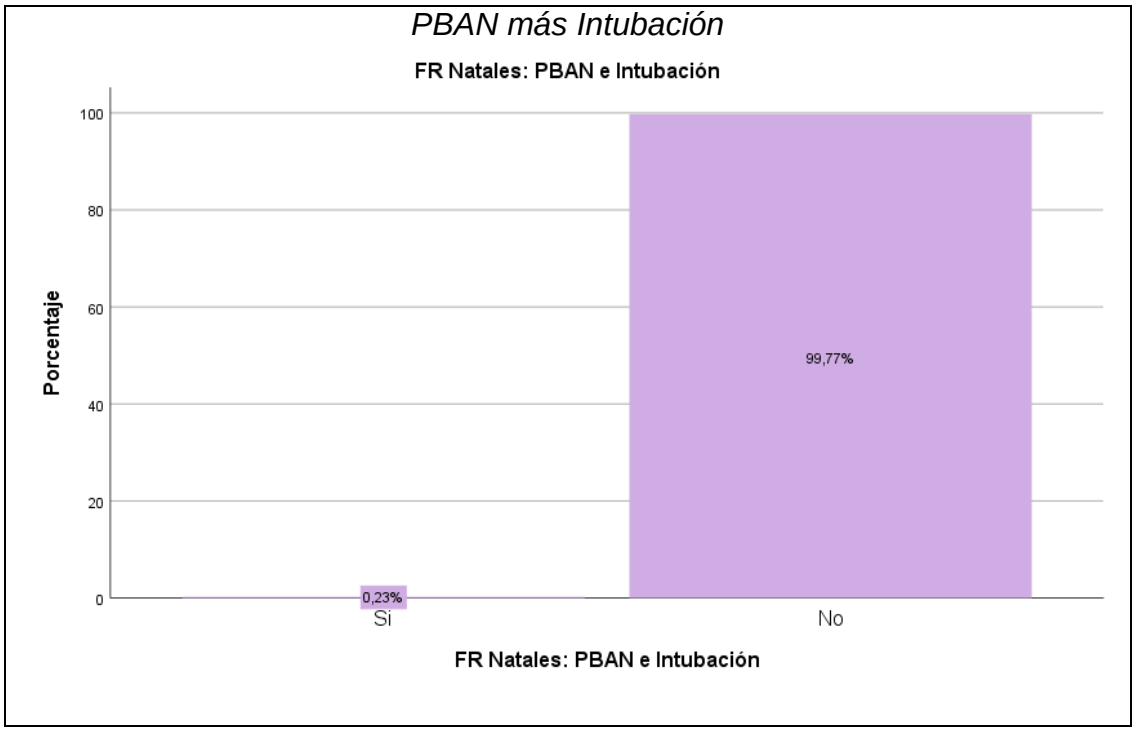
APGAR bajo más Intubación



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

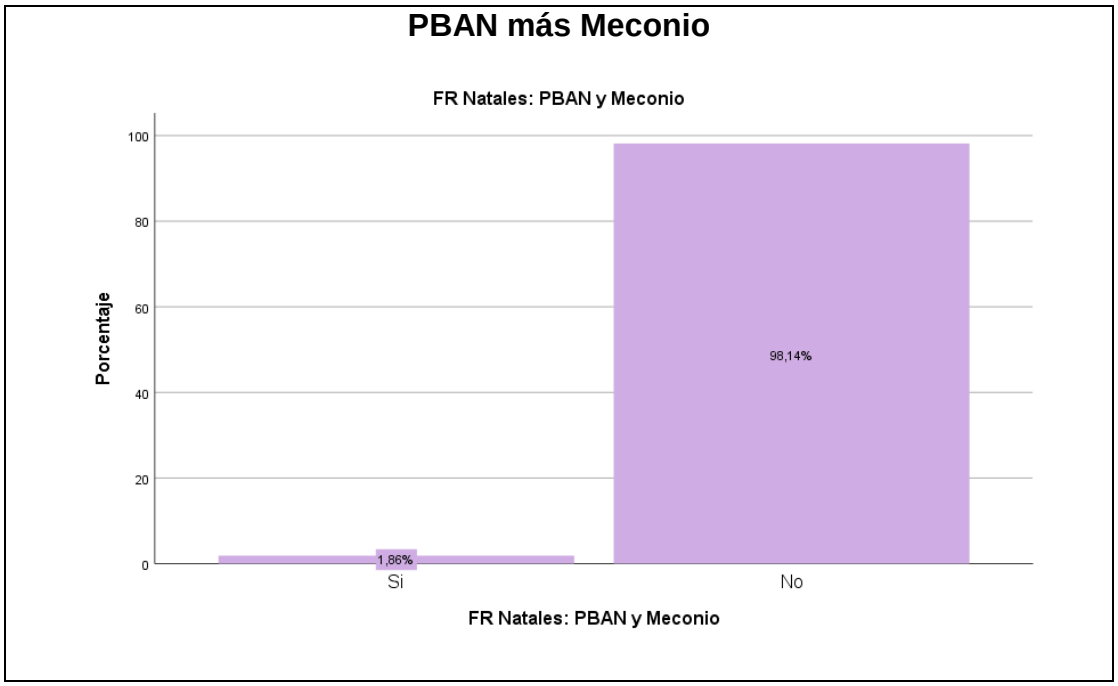
El peso bajo al nacimiento más la necesidad de intubación del paciente se presentó en 1 paciente que representa el 0.23% (1) de la población total mientras que la presencia de PBAN y meconio se presentó en 8 pacientes que representó el 1.9% (8) de la muestra total de pacientes Figura 19 y 20.

Figura 19. Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 20. *Porcentaje de coexistencia de más de un factor de riesgo natal.*



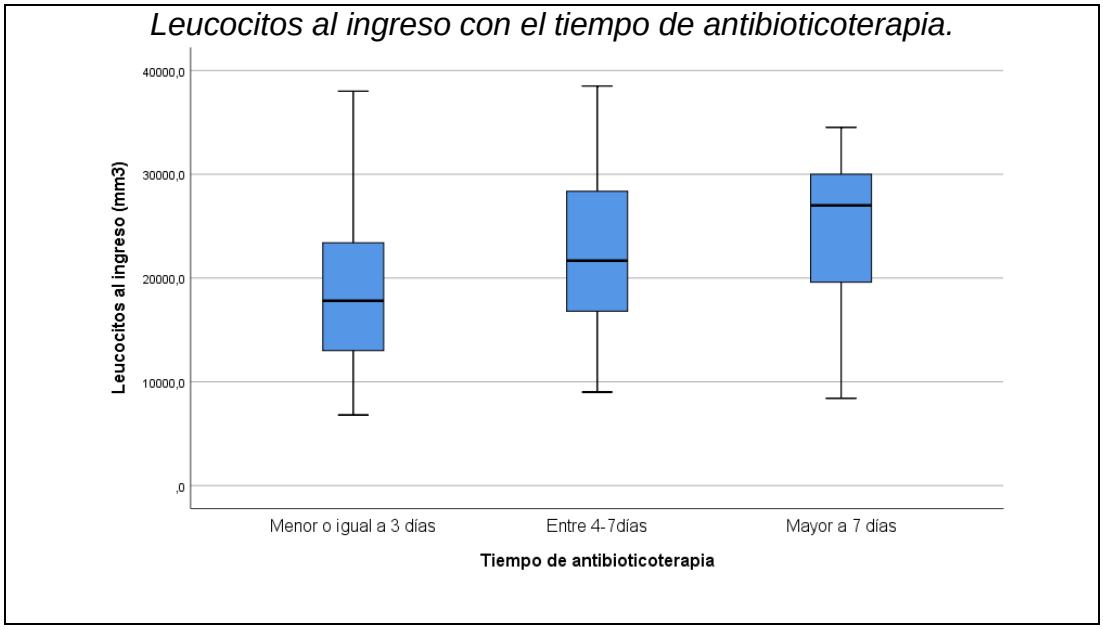
Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

2. Análisis Bivarial e Inferencial

Cambios en los parámetros de laboratorio en relación al tiempo de antibioticoterapia.

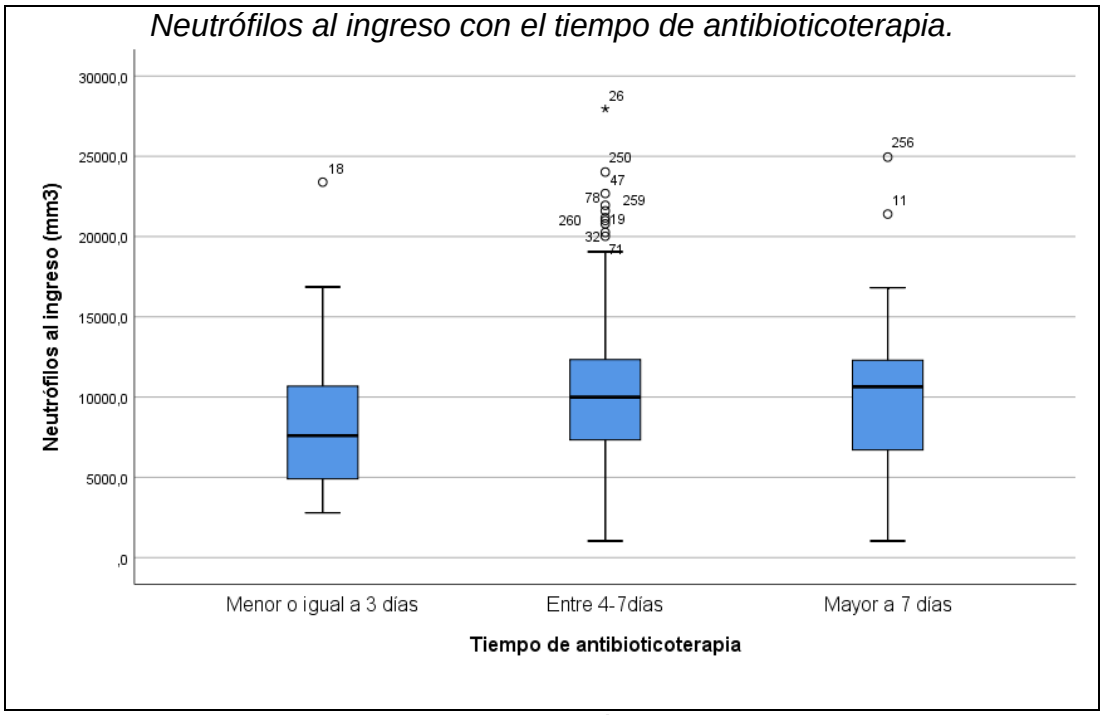
De los pacientes que tuvieron cambios en los valores de leucocitos, neutrófilos y plaquetas al ingreso, a 57 pacientes se les administró tiempo prolongado de antibiótico es decir mayor a 7 días; 324 entre 4 y 7 días de antibioticoterapia (tiempo moderado), y finalmente a los pacientes que se les administró tiempo corto de antibioticoterapia (3 días) fueron de 47 Figura 21, 22 y 23.

Figura 21. Relación entre los cambios de los parámetros de laboratorio con el tiempo de antibioticoterapia – Leucocitos al ingreso.



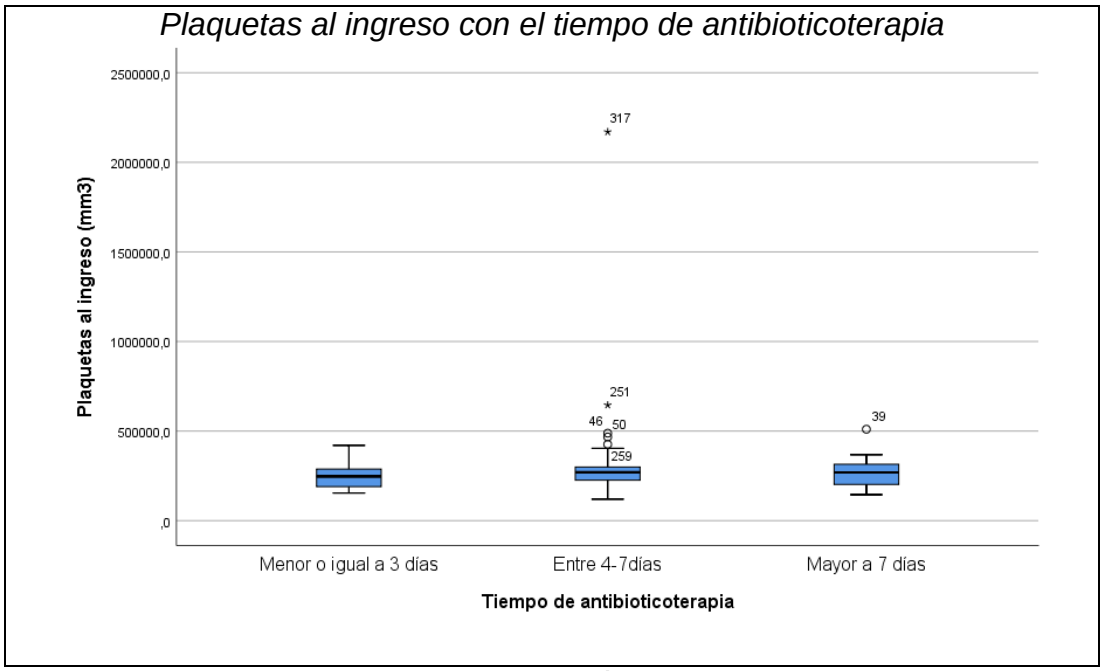
Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 22. Relación entre los cambios de los parámetros de laboratorio con el tiempo de antibioticoterapia – Neutrófilos al ingreso.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Figura 23. Relación entre los cambios de los parámetros de laboratorio con el tiempo de antibioticoterapia – Plaquetas al ingreso.



Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: *Las Autoras*

Sin embargo, los únicos valores de laboratorio que cambiaron después del tratamiento y en relación al tiempo de antibioticoterapia fueron los leucocitos. Ya que solo 322 fueron los pacientes quienes recibieron antibiótico entre 4 y 7 días.

Relación entre los valores de laboratorio al ingreso y después de la administración de antibiótico.

De los 57 pacientes que cumplieron tiempo prolongado de antibiótico, es decir mayor o igual a 7 días sus valores de leucocitos al ingreso reportaron un promedio de 24288,947 mm3 (mediana: 27000 mm3, rango: 26120 mm3, DE: 7197,33 mm3) mientras que los valores después del tratamiento tuvieron un promedio de 14073,68 mm3 (mediana: 11900 mm3, rango: 29700 mm3, DE: 5990,132 mm3); los neutrófilos al ingreso tuvieron un promedio de 9879,70 mm3 (mediana: 10640 mm3, rango: 23910 mm3, DE: 4760,565 mm3) mientras que post tratamiento se obtuvo un promedio de 5477,403 mm3 (mediana: 5200 mm3, rango: 11400 mm3, DE: 2607,150 mm3) y finalmente las plaquetas al ingreso se presentaron con un promedio de 263589,474 mm3 (mediana: 269000mm3, rango: 365000 mm3, DE: 5990,132 mm3) comparado con el promedio después del tratamiento en donde se obtuvieron valores promedio de 280597,36 mm3 (mediana: 281000 mm3, rango:528000mm3, DE: 85003,64 mm3) Tabla 12.

Además, de los 324 pacientes que cumplieron tiempo moderado de antibiótico, es decir entre 4 a 7 días, sus valores de leucocitos al ingreso

reportaron un promedio de 22610,01 mm3 (mediana: 21675 mm3, rango: 29500 mm3, DE: 7329,67 mm3) mientras que los valores después del tratamiento tuvieron un promedio de 12657,77 mm3 (mediana: 11040 mm3, rango: 29800 mm3, DE: 4934,21 mm3); los neutrófilos al ingreso tuvieron un promedio de 10173,11 mm3 (mediana: 10000 mm3, rango: 26920 mm3, DE: 4339,79 mm3) mientras que post tratamiento se obtuvo un promedio de 5977,19 mm3 (mediana: 5625 mm3, rango: 14500 mm3, DE: 2600 mm3) y finalmente las plaquetas al ingreso se presentaron con un promedio de 269455,09 mm3 (mediana: 270300mm3, rango: 2050000 mm3, DE: 121587 mm3) comparado con el promedio después del tratamiento en donde se obtuvieron valores promedio de 279595,37 mm3 (mediana: 281150 mm3, rango:2590000 mm3, DE: 146615,56 mm3). Es importante mencionar que al ingreso no se obtuvieron valores de 2 pacientes en cada uno de los parámetros mientras que el valor promedio en el pos tratamiento de los leucocitos y neutrófilos no se obtuvieron de 4 pacientes y de plaquetas en 8 pacientes Tabla 13.

De los 47 pacientes que cumplieron tiempo corto de antibiótico, es decir 3 días sus valores de leucocitos al ingreso reportaron un promedio de 19339,362 mm3 (mediana: 178000 mm3, rango: 31200 mm3, DE: 8085,35 mm3) mientras que los valores después del tratamiento tuvieron un promedio de 13597,60 mm3 (mediana: 11800 mm3, rango: 27800 mm3, DE: 6417,01 mm3); los neutrófilos al ingreso tuvieron un promedio de 8107,08 mm3 (mediana: 7600 mm3, rango: 26920 mm3, DE: 4244,38 mm3) mientras que pos tratamiento se obtuvo un promedio de 4995,10 mm3 (mediana: 4600

mm3, rango: 11300 mm3, DE: 2810,08 mm3) y finalmente las plaquetas al ingreso se presentaron con un promedio de 245106,383 mm3 (mediana: 247000 mm3, rango: 2050000 mm3, DE: 63330,61 mm3) comparado con el promedio después del tratamiento en donde se obtuvieron valores promedio de 246624,44 mm3 (mediana: 250000 mm3, rango: 395000 mm3, DE: 79315,49 mm3). Existió muestra faltante en los valores pos tratamiento la misma que reporta 1 en leucocitos al igual que neutrófilos y de 2 para plaquetas Tabla 14.

Tabla 12. Comparación entre los valores de laboratorios al ingreso y después del tratamiento con el tiempo de duración de antibioticoterapia.

Tiempo prolongado de antibioticoterapia en relación a cambios en exámenes de laboratorio.							
		Leucocitos al ingreso (mm3)	Neutrófilos al ingreso (mm3)	Plaquetas al ingreso (mm3)	Leucocitos post tto (mm3)	Neutrófilos post tto (mm3)	Plaquetas post tto (mm3)
N	**Válidos**	57	57	57	57	57	57
	Faltantes	0	0	0	0	0	0
Media		24288,947	9879,702	263589,474	14073,68421	5477,40351	280597,36842
Mediana		27000,000	10640,000	269000,000	11900,00000	5200,00000	281000,00000
Moda		19700,0	10640,0[a]	200000,0[a]	10200,000[a]	4320,000[a]	245000,000
Desviación estándar		7197,3355	4760,5655	70272,7967	5990,132848	2607,150332	85003,640899
Mínimo		8400,0	1040,0	145000,0	0,000	0,000	0,000
Máximo		34520,0	24950,0	510000,0	29700,000	11400,000	528000,000
a. Muestra el valor más pequeño.							

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Tabla 13. Comparación entre los valores de laboratorios al ingreso y después del tratamiento con el tiempo de duración de antibioticoterapia.

Tiempo mediano de antibioticoterapia en relación a cambios en exámenes de laboratorio.							
		Leucocitos al ingreso (mm3)	Neutrófilos al ingreso (mm3)	Plaquetas al ingreso (mm3)	Leucocitos post tto (mm3)	Neutrófilos post tto (mm3)	Plaquetas post tto (mm3)
N	**Válidos**	324	324	324	322	322	318
	Faltantes	2	2	2	4	4	8
Media		22610,012	10173,114	269455,093	12657,77950	5977,19565	279595,37736
Mediana		21675,000	10000,000	270300,000	11040,00000	5625,00000	281150,00000
Moda		19600,0	10000,0[a]	300000,0	10100,000	5300,000	250000,000
Desviación Estándar		7329,6781	4339,7960	121587,0085	4934,210583	2600,030415	146615,562329
Mínimo		9000,0	1040,0	120000,0	0,000	0,000	0,000
Máximo		38500,0	27960,0	2170000,0	29800,000	14500,000	2590000,000
a. Muestra el valor más pequeño.							

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Tabla 14. Comparación entre los valores de laboratorios al ingreso y después del tratamiento con el tiempo de duración de antibioticoterapia.

Tiempo corto de antibioticoterapia en relación a cambios en exámenes de laboratorio.							
		Leucocitos al ingreso (mm3)	Neutrófilos al ingreso (mm3)	Plaquetas al ingreso (mm3)	Leucocitos post tto (mm3)	Neutrófilos post tto (mm3)	Plaquetas post tto (mm3)
N	**Válidos**	47	47	47	46	46	45
	Faltantes	0	0	0	1	1	2
Media		19339,362	8107,085	245106,383	13597,60870	4995,10870	246624,44444
Mediana		17800,000	7600,000	247000,000	11800,00000	4600,00000	250000,00000
Moda		14300,0[a]	5300,0[a]	200000,0	0,000[a]	0,000[a]	0,000[a]
Desviación Estándar		8085,3513	4244,3899	63330,6142	6417,019448	2810,087086	79315,495321
Mínimo		6800,0	2790,0	154000,0	0,000	0,000	0,000
Máximo		38000,0	23390,0	420000,0	27800,000	11300,000	395000,000
a. Muestra el valor más pequeño.							

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: Las Autoras

Relación entre factores de riesgo materno y tiempo de antibioticoterapia.

De los pacientes 47 pacientes a los que se les administro antibioticoterapia de corto tiempo se encontró que se les administró a 15 pacientes de madres que presentaron IVU durante el embarazo, 1 con factor de riesgo materno RPM, 11 de los neonatos con factor de riesgo materno vaginosis, 1 paciente donde su madre había tenido falta de controles durante la gestación y a 18 pacientes sin ningún factor de riesgo materno.

Por otro lado, la distribución de pacientes a quienes se les administró antibiótico por tiempo moderado fue: a 106 pacientes con IVU como factor de riesgo materno, 70 con RPM, 41 vaginosis, 1 con fiebre, 10 neonatos con madres que tuvieron falta de controles maternos, 52 neonatos sin factores de riesgo materno, 14 quienes sus madres presentaron IVU Y RPM, 18 IVU con vaginosis, 8 RPM y fiebre y 6 con RPM y Vaginosis. Finalmente, de los pacientes que fueron administrados antibiótico mayor a 7 días, 9 tenían factor de riesgo materno IVU, 7 RPM, 15 Ninguno, 8 IVU más RPM, 5 IVU más vaginosis, 11 RPM con fiebre y 2 con RPM y vaginosis.

Se realizó la prueba Chi cuadrado para determinar la relación entre los variables factores de riesgo materno y tiempo de antibioticoterapia donde se encontró significancia estadística $p \leq 0,001$ Tabla 15.

Tabla 15. Correlación entre factores de riesgo maternos con la duración de antibioticoterapia.

Factores de riesgo maternos y tiempo de antibioticoterapia.					
		Tiempo de antibioticoterapia			
		Corto (3 días)	Mediano (4-7 días)	Prolongado (>7 días)	Total
Factores de Riesgo Maternos	IVU	15	106	9	130
	RPM	1	70	7	78
	Vaginosis	11	41	0	52
	Fiebre	0	1	0	1
	No controles	1	10	0	11
	Ninguno	18	52	15	85
	IVU-RPM	1	14	8	23
	IVU-Vaginosis	0	18	5	23
	RPM-Fiebre	0	8	11	19
	RPM-Vaginosis	0	6	2	8
Total		47	326	57	430

$X^2_{gl:18}$ = 88,734[a]; p ≤ 0,001 ([a.] El 43,3% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: *Las Autoras*

Correlación entre alteraciones de laboratorio y tiempo de antibioticoterapia.

De los 430 pacientes 316 tuvieron al menos una alteración en los exámenes de laboratorio y de esos 15 pacientes tuvieron antibiótico terapia de corto tiempo, 259 mediano tiempo y 42 de tiempo prolongado. Sin embargo, de los 114 pacientes que no tuvieron ninguna alteración en el laboratorio a 32 se les administró antibiótico por corto tiempo, 67 terapia de mediano tiempo y a 15

antibiótico por tiempo prolongado. Al realizar la prueba de Chi cuadrado para determinar la relación entre las variables alteraciones de laboratorio y tiempo de antibioticoterapia se encontró significancia estadística p ≤ 0,001 Tabla 16.

Tabla 16. Correlación entre las alteraciones de laboratorio con la duración de antibioticoterapia.

Alteraciones de laboratorio y tiempo de antibioticoterapia.					
		Tiempo de antibioticoterapia			
		Corto (3 días)	Mediano (4-7 días)	Prolongado (≥7 días)	Total
Alteraciones de Laboratorio	Si	15	259	42	316
	No	32	67	15	114
	Total	47	326	57	430

$X^2_{gl:18}$ = 43,638[a]; p ≤ 0,001 ([a.] El 0% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: *Las Autoras*

Correlación entre alteraciones clínicas y tiempo de antibioticoterapia.

De los 430 pacientes 352 tuvieron al menos una alteración clínica donde 35 neonatos tuvieron antibiótico terapia de corto tiempo, 264 mediano tiempo y 53 de tiempo prolongado. Sin embargo, de los 78 pacientes que no tuvieron ninguna alteración en el laboratorio a 12 se les administró antibiótico por corto tiempo, 62 terapia de mediano tiempo y a 4 antibiótico por tiempo prolongado. Al realizar la prueba de Chi cuadrado para determinar la relación entre las variables alteraciones de laboratorio y tiempo de antibioticoterapia se encontró significancia estadística p ≤ 0,001 Tabla 17.

Tabla 17. Correlación entre las alteraciones clínicas con la duración de antibioticoterapia.

Alteraciones clínicas y tiempo de antibioticoterapia.					
		Tiempo de antibioticoterapia			
		Corto (3 días)	Mediano (4-7 días)	Prolongado (> 7 días)	Total
Alteraciones Clínicas	Si	35	264	53	352
	No	12	62	4	78
Total		47	326	57	430

$X^2_{gl:18}$ = 6,648[a]; p ≤ 0,001 ([a.] El 0% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: *Las Autoras*

Correlación entre las alteraciones clínicas y alteraciones de laboratorio.

Al analizar las alteraciones clínicas junto con las alteraciones de laboratorio; se encontró que de 430 pacientes, 267 presentaban alteraciones en las dos variables. Mientras que 29 neonatos presentaron clínica y parámetros de laboratorio normales. Además 49 pacientes presentaron alteraciones de laboratorio pero no clínica y 85 alteraciones en la clínica y no en el laboratorio. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar la relación de dichas variables, donde se encontró significancia estadística (p=0,023) Tabla 18.

Tabla 18. Correlación entre alteraciones clínicas con las alteraciones de laboratorio.

Alteraciones clínicas y alteraciones de laboratorio.				
		Alteraciones de Laboratorio		Total
		Si	No	
Alteraciones Clínicas	Si	267	85	352
	No	49	29	78
Total		316	114	430

$X^2_{gl:18}$ = 5,566[a]; p ≤ 0,023 ([a.] El 0% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: *Historias Clínicas HLGD*
Elaboración: *Las Autoras*

Correlación entre alteraciones clínicas, alteraciones de laboratorio y factores de riesgo maternos.

Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar la relación entre los factores de riesgo maternos y las variables de alteraciones clínicas y alteraciones de laboratorio, donde se encontró significancia estadística (p=0,023). Se obtuvieron los siguientes resultados: de los 430 neonatos, 130 presentaron como factor de riesgo materno IVU, de los cuales 80 tenían alteraciones clínicas y de laboratorio, 28 presentaron únicamente manifestaciones clínicas y 15 solo alteraciones en el laboratorio. Y 7 pacientes presentaron solamente el factor de riesgo materno y ninguna alteración en la clínica ni laboratorio.

Para RPM los datos fueron: que de 78 pacientes que presentaron dicho factor de riesgo, 48 tenían alteraciones tanto en el laboratorio como en la clínica, 15 solo laboratorio y 12 únicamente alteraciones en la clínica.

Continuando, 52 neonatos que presentaron como factor de riesgo vaginosis, en 36 se evidenció alteraciones en la clínica y en el laboratorio, 9 solo presentó clínica y 2 solo manifestaciones de laboratorio.

La fiebre materna encontrada en un caso, únicamente mostro alteraciones en los parámetros de laboratorio.

En 11 de los pacientes que no tuvieron un adecuado control prenatal, en 9 se evidenció alteraciones en la clínica y en el laboratorio. Y en los 2 restantes únicamente el factor de riesgo materno.

De 85 pacientes que no presentaron ningún factor de riesgo materno, 49 presentó alteraciones tanto en la clínica como en el laboratorio, 23 únicamente alteraciones en la clínica y 5 solo alteraciones en el laboratorio.

De 23 pacientes que presentaron como factores de riesgo IVU y RPM, 11 presentaron alteraciones en la clínica y en el laboratorio, 6 únicamente alteraciones en la clínica y 4 solo alteraciones en el laboratorio. Para los que presentaron como factores de riesgo IVU y vaginosis, un total de 23, en 12 se evidenció alteraciones en la clínica y en el laboratorio, 5 solo alteraciones en la clínica y 5 más solo alteraciones en el laboratorio. Los neonatos cuyas madres presentaron RPM acompañada de fiebre (≥38º C), que fueron un total de 19, se encontró que 14 pacientes presentaron alteraciones en la clínica y en el laboratorio, 2 solo manifestaciones clínicas y 2 únicamente alteraciones en los parámetros de laboratorio. Finalmente de los 8 pacientes que presentaron como factores de riesgo materno RPM y vaginosis, en los 8 se evidenció alteraciones tanto en la clínica como en el laboratorio Tabla 19.

Tabla 19. Correlación entre los factores de riesgo maternos y la presencia de alteraciones clínicas y de laboratorio.

Factores de riesgo maternos más alteraciones clínicas y alteraciones de laboratorio.					
Factores de Riesgo Maternos			**Alteraciones de Laboratorio**		Total
			Si	No	
IVU	**Alteraciones Clínicas**	Si	80	28	108
		No	15	7	22
	Total		95	35	130
RPM	Alteraciones Clínicas	Si	48	12	60
		No	15	3	18
	Total		63	15	78

Vaginosis	Alteraciones Clínicas	Si	36	9	45
		No	2	5	7
	Total		38	14	52
Fiebre	Alteraciones Clínicas	No	1		1
	Total		1		1
No controles	Alteraciones Clínicas	Si	9	0	9
		No	0	2	2
	Total		9	2	11
Ninguno	Alteraciones Clínicas	Si	49	23	72
		No	5	8	13
	Total		54	31	85
IVU-RPM	Alteraciones Clínicas	Si	11	6	17
		No	4	2	6
	Total		15	8	23
IVU-Vaginosis	Alteraciones Clínicas	Si	12	5	17
		No	5	1	6
	Total		17	6	23
RPM-Fiebre	Alteraciones Clínicas	Si	14	2	16
		No	2	1	3
	Total		16	3	19
RPM-Vaginosis	Alteraciones Clínicas	Si	8		8
	Total		8		8
Total	Alteraciones Clínicas	Si	267	85	352
		No	49	29	78
	Total		316	114	430

$X^2_{gl:18}$ =5,566[a]; p ≤ 0,023 ([a.] El 0% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: *Las Autoras*

Relación entre alteraciones clínicas, tipo de antibiótico utilizado y factores de riesgo maternos.

Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar la relación entre los factores de riesgo maternos junto con la clínica y el tipo de antibiótico-terapia administrada donde se encontró significancia estadística (p=0,013). Al analizar dichas variables se obtuvo una muestra total de 406 pacientes y en los 24 pacientes restantes no fue administrado antibióticos.

De 125 de los neonatos que presentaron como factor de riesgo materno IVU, 105 presentaron alteraciones clínicas a 104 se les administró antibióticos de primera línea y en un solo caso se reporta la administración de antibióticos de tercera línea. Los 20 pacientes recibieron antibióticos de primera línea pero los mismos no mostraron alteraciones clínicas.

Quienes presentaron RPM, un total de 77 neonatos, 59 presentaron alteraciones en la clínica, de ellos, 57 recibieron antibioticoterapia de primera línea, 1 de segunda línea y 1 más de tercera línea. Los 18 pacientes restantes no presentaron alteraciones clínicas, solo dicho factor de riesgo a quienes se les administro antibióticos de primera línea.

De 46 pacientes que presentaron como factor de riesgo materno, vaginosis; 43 presentaron alteraciones clínicas, a 42 se les administró antibióticos de primera línea y un caso requirió de antibióticos de segunda línea. Además se encontró que 3 pacientes no presentaron alteraciones clínicas y recibieron antibiótico terapia de primera línea.

En los neonatos de las madres que presentaron fiebre intra-parto que fue un caso, se administró antibióticos de primera línea y no se evidenció alteraciones clínicas.

Otro de los factores de riesgo evaluado fue la falta de controles prenatales, encontrado en 11 pacientes, de los cuales 9 presentaron alteraciones clínicas y a 8 se les administró antibióticos de primera línea, para un caso se requirió de antibióticos de segunda línea y en dos pacientes con este factor de riesgo que no presentaron alteraciones clínicas se les administró antibioticoterapia de primera línea.

Además un numero de 74 pacientes no presentó ningún factor de riesgo materno, en 65 de los mismos se evidenció alteraciones clínicas y 54 recibieron antibióticos de primera línea, 4 de segunda línea y en 7 casos se requirió de antibióticos de tercera línea. Los 9 pacientes restantes no presentaron factores de riesgo maternos ni alteraciones clínicas y recibieron antibióticos de primera línea.

De 22 pacientes que presentaron como factores de riesgo IVU y RPM, 16 presentaron alteraciones en la clínica y a 9 se les administró antibióticos de primera línea, 6 recibió de segunda línea y 1 necesito de antibióticos de tercera línea. Para los que presentaron como factores de riesgo IVU y vaginosis, un total de 23, en 17 se evidenció alteraciones en la clínica con administración de antibióticos de primera línea a 13 pacientes y en 4 pacientes se usó antibióticos de segunda línea. Los neonatos cuyas madres presentaron RPM acompañada de fiebre (≥38º C), que fueron un total de 19, se encontró que 16 pacientes presentaron alteraciones en la clínica y a 5 se le administro antibióticos de primera línea, 10 recibió antibióticos de segunda línea y un caso requirió de antibióticos de tercera línea. Finalmente de los 8 pacientes que presentaron como factores de riesgo materno RPM y vaginosis, se evidenció alteraciones en la clínica, en 7 pacientes se usó antibióticos de primera línea y uno recibió antibioticoterapia de segunda línea Tabla 20.

Tabla 20. Correlación entre los factores de riesgo maternos con la presencia de alteraciones clínicas y el tipo de antibioticoterapia utilizada.

Factores de Riesgo Maternos más alteraciones clínicas y tipo de antibioticoterapia.						
Factores de Riesgo Maternos			**Antibióticos**			
			Primera Línea	Segunda Línea	Tercera Línea	Total
IVU	**Alteraciones Clínicas**	Si	104		1	105
		No	20		0	20
	Total		124		1	125
RPM	Alteraciones Clínicas	Si	57	1	1	59
		No	18	0	0	18
	Total		75	1	1	77
Vaginosis	Alteraciones Clínicas	Si	42	1		43
		No	3	0		3
	Total		45	1		46
Fiebre	Alteraciones Clínicas	No	1			1
	Total		1			1
No controles	Alteraciones Clínicas	Si	8	1		9
		No	2	0		2
	Total		10	1		11
Ninguno	Alteraciones Clínicas	Si	54	4	7	65
		No	9	0	0	9
	Total		63	4	7	74
IVU-RPM	Alteraciones Clínicas	Si	9	6	1	16
		No	6	0	0	6
	Total		15	6	1	22
IVU-Vaginosis	Alteraciones Clínicas	Si	13	4		17
		No	6	0		6
	Total		19	4		23
RPM-Fiebre	Alteraciones Clínicas	Si	5	10	1	16
		No	3	0	0	3
	Total		8	10	1	19
RPM-Vaginosis	Alteraciones Clínicas	Si	7	1		8
	Total		7	1		8
Total	Alteraciones Clínicas	Si	299	28	11	338
		No	68	0	0	68
	Total		367	28	11	406

$X^2_{gl:18}$ =8,680[a]; p ≤ 0,013 ([a.] El 33,3% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: *Historias Clínicas HLGD*
Elaboración: *Las Autoras*

Relación entre alteraciones clínicas, alteraciones de laboratorio y tipo de antibiótico utilizado.

Al analizar el tipo de antibioticoterapia utilizada junto con la clínica y las alteraciones del laboratorio se obtuvo una muestra total de 406 pacientes y en los 24 pacientes restantes no fue administrado antibióticos. De 367 pacientes que recibieron antibióticos de primera línea, 239 presentaron alteraciones en la clínica y en el laboratorio, 60 solo alteraciones en la clínica y 47 solo alteraciones en parámetros de laboratorio. En quienes fue administrado antibióticos de segunda línea que fue un total de 28 pacientes, 20 presentaron alteraciones tanto en la clínica como en los parámetros de laboratorio y en 8 pacientes solo se evidenció alteraciones en la clínica. Y por último, de los 11 pacientes que requirieron antibióticos de tercera línea, 8 presentaron alteraciones tanto en la clínica y en laboratorio y 3 solo presentaron alteraciones en la clínica. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar la relación entre el tipo de antibiótico-terapia administrada con las alteraciones clínicas y de laboratorio donde no se encontró significancia estadística entre variables (p=0,056) Tabla 21.

Tabla 21. Correlación entre el tipo de antibioticoterapia utilizada con la presencia de alteraciones clínicas y de laboratorio.

Tipo de antibióticos más alteraciones clínicas y alteraciones de laboratorio.					
Antibióticos			**Alteraciones de Laboratorio**		Total
			Si	No	
Primera Línea	**Alteraciones Clínicas**	Si	239	60	299
		No	47	21	68
	Total		286	81	367
Segunda Línea	Alteraciones Clínicas	Si	20	8	28
	Total		20	8	28
Tercera Línea	Alteraciones Clínicas	Si	8	3	11
	Total		8	3	11
Total	Alteraciones Clínicas	Si	267	71	338
		No	47	21	68
	Total		314	92	406

$X^2_{gl:18}$ =3,151[a]; p ≤ 0,056 ([a.] El 0,0% de los valores esperados han sido menores a 5).

Fuente: Historias Clínicas HLGD
Elaboración: *Las Autoras*

Capítulo V

Discusión

La investigación realizada tuvo como objetivo principal determinar la evolución de la sepsis neonatal en base a los resultados de laboratorio, signos clínicos y factores de riesgo tanto de los neonatos como de sus madres.

Sin embargo, los objetivos específicos fueron parte fundamental del estudio ya que en base a los mismos se pudo realizar comparaciones entre cada uno de los factores que se propuso para determinar la evolución. Es importante mencionar que la evolución de la sepsis neonatal se la relacionó principalmente con los cambios en cuanto a los exámenes de laboratorio y el tiempo de antibiótico terapia aplicada.

La sepsis neonatal al ser una enfermedad de origen infeccioso está relacionada con el tipo de huésped, en el caso de nuestro estudio con neonatos a término, pos término, peso adecuado al nacimiento, peso elevado al nacimiento y sin comorbilidades que formaron parte de los criterios de inclusión; agentes infecciosos los mismos que fueron descritos en el capítulo del marco teórico de este trabajo de investigación y finalmente de factores externos en este caso se relacionaron a los factores de riesgo que pudieron presentar las madres de los neonatos.

En el estudio se pudo determinar que la prevalencia de la presentación de sepsis neonatal en cuanto al sexo fue mayor en neonatos de sexo masculino teniendo relación con otros estudios en los que se evidencia los mismos resultados. La prevalencia de sexo se ha planteado debido a que existen

respuestas inmunológicas y cardiovasculares diferentes para cada sexo. (Nosheen, y otros, 2015).

Al hablar del sexo de los neonatos, podemos decir que la incidencia de sepsis en neonatos masculinos a término es mayor que en neonatos femeninos a término (Shane, Sánchez, y Stoll, 2017). En otro estudio retrospectivo realizado por Fell et al. (2017), reportaron que la sepsis neonatal es más frecuente en el sexo masculino con un porcentaje de 56.6% y 43,5% para el sexo femenino (Fell, y otros, 2017). Datos que se relacionan con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde se encontró que de los 430 pacientes estudiados, predominaron los neonatos de sexo masculino con un total de 278, representando el 64,7% del total de la muestra; mientras que para el sexo femenino fue de 152 pacientes que representan el 35,3%.

Esta condición puede estar explicada por la teoría de la ausencia de uno de los brazos cortos en los cromosomas sexuales (XY), el cual interviene en la síntesis de inmunoglobulinas por lo que predispone a una respuesta inmunitaria menos efectiva (Goldenberg, 2005).

Otra de las variables estudiadas fue la edad gestacional, donde se incluyeron neonatos a término y postérmino; y se excluyeron a los neonatos pretérmino, debido a que en estos pacientes existe mayor riesgo de infecciones. La sepsis asociada a prematuridad tiene una mayor incidencia de morbi-mortalidad (Alessandrini, Sarmiento, Marquez, Portal, y Vara, 2015). En nuestro estudio no se evidenció casos de muerte neonatal a causa de sepsis.

Los nacimientos antes de completar las 37 semanas de gestación incrementan el riesgo de sepsis y la mortalidad neonatal (Zambrano, 2018),

debido a que existe una alteración en la respuesta inmune innata. La respuesta adaptativa requiere de 5 a 7 días desde el nacimiento para intervenir en la defensa del organismo ante patógenos; por lo que en este tiempo el cuerpo depende únicamente de la respuesta inmune innata, de barreras coma la piel y de células inmunes locales que son: macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, endotelio y epitelio. La Prematurez se asocia con una maduración incompleta del sistema innume innato, lo que resulta en mayor probabilidad de infecciones (Cortese, y otros, 2015).

El riesgo de desarrollar sepsis neonatal, incrementa mientras más bajo sea el peso y la edad gestacional; es así que en neonatos con menos de 25 semanas el riesgo aumenta a 3.5%, en recién nacidos entre 25 a 28 semanas el riesgo es de 1,9% y en mayores de 29 semanas el riesgo es del 1 % (Pammi, 2019). Existen varias razones por las que el riesgo es mayor en prematuros, las mismas que se detallan a continuación. Los neonatos prematuros tienen niveles de IgG materna circulante más bajos debido a que la transferencia transplacentaria de dicha inmunoglobulina, ocurre en las últimas semanas del tercer trimestre, comenzando aproximadamente a partir de las 32 semanas de gestación; la principal función de esta inmunoglobulina es la defensa del huésped, proporcionando actividades de opsonización para bacterias piógenas, así como también activar el sistema de complemento. Por lo que, en los neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas, las funciones de la IgG son nulas o deficientes (Pammi, 2019) (Salazar y Gamboa, 2014).

Otra de las razones es porque la piel y mucosas proveen mínima protección ante patógenos, debido a que las barreras epiteliales en los recién nacidos

prematuros son inmaduras, motivo por el cual son más susceptibles a infecciones (Pammi, 2019).

Finalmente, una gran parte de neonatos prematuros, requieren la utilización de procedimientos invasivos como intubación endotraqueal, catéter venoso central, sonda vesical, sonda de alimentación, ventilación mecánica entre otros, que comprometen aún más las barreras mucocutáneas (Pammi, 2019). Un estudio realizado por Adatara y otros (2019); reportó que del 70 al 80% de neonatos que presentaron sepsis fueron a término, de 37 a 42 semanas de edad gestacional (Adatara, y otros, 2019). Estos datos se correlacionan con nuestro estudio, el cual reporta que de los 430 pacientes estudiados clasificados según la edad gestacional en a término y postérmino, se obtuvo que la mayoría fueron a término con una frecuencia de 386 que representa el 89,9%; mientras que los neonatos pos término presentaron una frecuencia de 44 que representa el 10,2% de la muestra total.

En cuanto al peso de los neonatos el presente estudio demostró que la sepsis fue más prevalente en neonatos con peso adecuado al nacimiento es decir mayor a 2500 gramos, sin embargo, varios estudios y en especial un estudio retrospectivo en donde se evaluó a 192 neonatos con sepsis determinó que los recién nacidos prematuros tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis debido a su edad gestacional y su peso demostrando que el peso bajo al nacimiento tiene una relación significativa $p< 0.05$ con la presencia de sepsis (Ting, y otros, 2017). Se debe tomar en cuenta que en los criterios de inclusión para la muestra de nuestro estudio no se incluyó a los pacientes neonatos

pretérmino quienes por lo general tienen peso bajo al nacimiento por lo que no se presenta concordancia con otros estudios.

Los signos y síntomas de sepsis son inespecíficos, además estos pueden variar según la edad gestacional y la severidad de la infección. En neonatos a término, es muy común encontrar la presencia de signos clínicos a partir de las 6 horas hasta las 24 horas de vida. Los síntomas generales incluyen letargia, alteraciones en la termorregulación, alteraciones digestivas sobretodo intolerancia alimentaria y mala succión; y otros signos no específicos como anuria y acidosis. Las alteraciones respiratorias así como también las alteraciones cardiovasculares son muy comunes. Estas pueden ser: apnea, taquipnea, quejido, aleteo nasal y retracciones intercostales; y dentro de las manifestaciones cardiovasculares se encuentran: cianosis, niveles de saturación de oxígeno bajos, bradicardia, disminución de la perfusión, disminución del llenado capilar e hipotensión (Simonsen, Anderson-Berry, Delair, y Dele, 2014).

En otras ocasiones se puede presentar ictericia temprana, antes de las 24 horas de vida como única manifestación (Cortese, y otros, 2015).

Es muy importante evaluar los indicadores tempranos de sepsis que son alteraciones en la termorregulación, cambios en el patrón respiratorio y rechazo a la alimentación, útiles para el diagnóstico (Simonsen, Anderson-Berry, Delair, y Dele, 2014).

En un estudio realizado por Lakhey y otros (2017), con una muestra total de 150 pacientes se evaluaron las manifestaciones clínicas que se presentan en mayor porcentaje las cuales son: alteraciones respiratorias en un 56% de los

pacientes, seguido de alteraciones en la termorregulación, sobretodo fiebre que presentaron el 26%, luego están las alteraciones digestivas presentes en 12,66% de los neonatos y finalmente están las alteraciones neurológicas dentro de estas letargia con un porcentaje de 5,33% (Lakhey y Shahya, 2017). Estos resultados son similares a los encontradas en nuestro estudio, donde las alteraciones clínicas que se presentan en mayor porcentaje fueron las alteraciones respiratorias relacionadas a la presencia de taquipnea o bradipnea las mismas que estuvieron presentes en 201 neonatos de 430 pacientes estudiados, que representa el 46,7%, seguido de las alteraciones digestivas presentes en 189 pacientes que representa el 44%, le sigue la presencia de ictericia temprana, es decir antes de las 24 horas de vida que se evidenció en 166 pacientes y representa el 38,6%. A continuación están las alteraciones neurologías que presentaron 139 pacientes y representa el 34,7%, después tenemos a las alteraciones cardiovasculares en 107 neonatos con un porcentaje de 24.9%, seguido de las alteraciones en la termorregulación en 66 pacientes que representa el 14,4% y finalmente están las alteraciones metabólicas presentes en un numero de 35 que representa el 8,1% de los pacientes, que en la mayoría de los casos se presentó en neonatos postérmino y/o con peso elevado al nacer.

Es muy importante reconocer los indicadores tempranos de sepsis así como indagar los factores de riesgo materno con el fin de proporcionar un diagnóstico oportuno y tratamiento precoz.

La asociación de factores maternos y natales se considera una de las causas más significativas para la presencia de sepsis neonatal Adara et al, (2019)

mencionan que existen factores maternos significativos entre los cuales se encuentra la ruptura prematura de membranas y el tipo de parto (p<0.001). Por otro lado Ting, y otros (2017) reporta que la sepsis está causada principalmente por la presencia de alguna infección materna debido a bacterias en el canal vaginal y que al momento del parto son trasmitidas de la madre al hijo, con este antecedente en nuestro estudio se pudo determinar que la presencia de Infección de vías urinarias en la madre fue el factor de riesgo más prevalente como causante de sepsis en los neonatos que fueron incluidos en la muestra de estudio siendo también un factor con alta significancia (p<0.001) al igual que vaginosis. La infección del tracto urinario se presenta en un 17 a 20% de las gestantes y el riesgo es mayor si se presenta sobretodo en el tercer trimestre e incrementa si no recibieron tratamiento. Los gérmenes involucrados con mayor frecuencia son los pertenecientes a la familia de las enterobacterias y pseudomonas, además de algunos gérmenes gram positivos como enterococos (Saldaña, 2016). En un estudio realizado en mujeres embarazadas con infección del tracto urinario en México, reportó, que el 8,11% de los recién nacidos de dichas madres, presentaron sepsis neonatal (Gerdes, 2014).

Sin embargo, la mayoría de estudios reportan a la RPM como causa principal como factor de riesgo materno para sepsis como lo mencionan Gebremedhin, et al y Drassinower, et al. (Adatara, y otros, 2019).

En cuanto a los factores neonatales en el estudio se determinó que el 64,9% no presentaron factores de riesgo asociados a sepsis sin embargo, estas cifras pueden expresarse con esos valores debido a que la mayoría de

pacientes presentaron más factores de riesgo maternos que neonatales, eso no significa que no existieron más factores de riesgo asociados ya que encontramos también la presencia de meconio con un porcentaje del 18,6%, peso bajo al nacimiento 8,4%, APGAR bajo al minuto de vida 0.9%, procedimientos invasivos 1,4% como causantes de sepsis neonatal. A su vez, se debe tomar en cuenta que al analizar la información, los pacientes que no tuvieron factores de riesgo maternos o viceversa pudieron haber tenido otro factor de riesgo ya sea alteraciones de exámenes de laboratorio, factores de riesgo neonatales y alteraciones clínicas.

En nuestro estudio las alteraciones de laboratorio estuvieron presentes en 316 pacientes donde en la mayoría de los casos se evidenció la alteración de más de una parámetro de laboratorio. Si bien los datos de laboratorio no son específicos para el diagnóstico oportuno de sepsis, debido a que su modificación se puede deber a otras causas ajenas a una infección, las alteraciones en dos o más parámetros de laboratorio aumentan la probabilidad de presentar sepsis neonatal. Un estudio realizado por Lakhey y otros (2017), demostró que cuando existe alteración de dos o más parámetros de laboratorio la sensibilidad fue de 90,3% con una especificidad del 75,6% (Lakhey y Shahya, 2017). Los cambios en los exámenes de laboratorio cuando los neonatos presentan sepsis no siempre se encuentran presentes ya que al igual que la clínica son inespecíficos, como se evidenció en el presente estudio ya que se presentaron valores no paramétricos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. En cuanto a la PCR no fue significativa en nuestro estudio para diagnosticar sepsis sin embargo, siempre se realizó el

examen como diagnóstico; este biomarcador es un reactante de fase aguda por lo que ante la sospecha de sepsis siempre va a estar presente debido a que este examen mide la cantidad de PCR en la sangre y sirve para para detectar inflamación causada por condiciones agudas o para monitorizar la actividad de la enfermedad en condiciones crónicas (Martin y Badeaux, 2016). Existen estudios en los que se toma en cuenta la PCR como prueba diagnóstica en base a rangos que también han sido definidos para este estudio en donde valores normales son < 1,6 mg/L las primeras 48 horas de vida y < 10 mg/L durante el primer mes de vida tomando en cuenta que los valores difieren con cada laboratorio. (Jiménez, 2016). La PCR en nuestro estudio tuvo que ser codificada debido a la inconsistencia de valores demostrando que al ingreso la mayoría de pacientes tuvieron una baja probabilidad de presentar sepsis con un porcentaje de 57,7% pero aun así se le determinó como determinante diagnóstico incluso para después del tratamiento tomando en cuenta que al pos tratamiento no se realizó en 83 pacientes la prueba debido a la mejoría clínica y de otros valores de laboratorio. La PCR relacionada con la clínica que presentan los recién nacidos está asociada mayoritariamente a clínica respiratoria, digestiva y neurológica como menciona West et al (2012), concuerda con las alteraciones digestivas de nuestro estudio que se presentaron en el 44% de pacientes así como neurológicas 34,7%.

La presencia de los cambios de laboratorio en relación al tipo de antibiótico como menciona Chauhan et al (2017), así como la clínica no son específicos ya que dependen de varios factores como el tipo de parto, ambientación del recién nacido al momento de nacer y no solo de procesos sépticos específicos. Cabe recalcar que una vez administrado el antibiótico al paciente es lógico que mejoraran los exámenes de laboratorio como es el caso de los pacientes de nuestro estudio en quien se le administró antimicrobianos betalactámicos que combaten el agente infeccioso más común y regula las respuestas de inflamación inhibiendo la síntesis de la pared celular de los microorganismos patógenos, de igual forma que los aminoglucósidos, lo que a su vez denotará también cambios en las manifestaciones clínicas posterior al tratamiento por la normalización de respuestas de defensa frente a los patógenos.

La terapia empírica depende de los factores de riesgo a los cuales está expuesto el neonato sin embargo, al ser la presencia de bacterias como el Estreptococo del grupo B y Escherichia coli las bacterias más prevalentes se administra ampicilina con gentamicina (Chauhan, 2017), lo que concuerda con nuestro estudio en donde la prevalencia de antibioticoterapia fue esta que es la de primera línea.

El tiempo de administración de antibiótico fue significativo en relación a la presencia de factores de riesgo maternos y cambios en el laboratorio es decir, que a los neonatos con estos factores de riesgo se les administró mayoritariamente antibiótico a mediano plazo entre 4 y 7 días al igual que en

pacientes que presentaron al menos una alteración de laboratorio lo que concuerda con las guía para el tratamiento de sepsis neonatal planteada por el MSP que menciona que el tiempo de antibiótico terapia debe ser de al menos 7 días (MSP, 2015).

Capítulo VI

Conclusiones y Recomendaciones

1. Conclusiones

- La evolución de la sepsis neonatal está basada en el diagnóstico oportuno no solo de los cambios de laboratorio, manifestaciones clínicas y factores de riesgo sino en el conjunto de las mismas, y a su vez en la administración correcta del tipo de antibiótico el mismo que tiene relación con los días de estancia hospitalaria de los pacientes.
- Los valores de laboratorio por si solos no son útiles para el diagnóstico de sepsis, más la asociación de factores de riesgo, clínica y laboratorio permiten realizar un tratamiento con antibioticoterapia en el tiempo oportuno.
- Las herramientas de diagnóstico para la interpretación como son la escala de Rodwell y el score de sepsis con la presencia de más de un parámetro alterado, proporcionan una mayor probabilidad de sepsis.
- La prevalencia de infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas, vaginosis demuestra que la mayoría de ingresos por sepsis neonatal son a causa de factores de riesgo maternos más que por factores de riesgo neonatales.

2. Recomendaciones

- Es necesario orientar a los profesionales de la salud acerca de los exámenes de laboratorio y sobre todo de la interpretación de marcadores inflamatorios como la PCR para el diagnóstico de sepsis ya que en la bibliografía así como en nuestro estudio no fue una herramienta diagnóstica, por su baja especificidad por lo que no se debería tener como prioridad este examen para diagnóstico y en el caso de realizarlo es importante que tanto al ingreso como al egreso de los pacientes en el Servicio de Neonatología del Hospital Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán se realice la prueba en el mismo lugar que se realizó la primera prueba.
- Es importante también recordar a los profesionales de la salud que el uso innecesario de antibioticoterapia puede causar resistencia antibiótica en los neonatos y daños orgánicos por lo que deben tomar en cuenta todas las variables que se planteó en el estudio es decir, exámenes de laboratorio, alteraciones clínicas y factores de riesgo maternos así como neonatales.
- El presente estudio buscó indicar la evolución de la sepsis neonatal en cuanto a los factores de riesgo por lo que es recomendable que una vez llevado a cabo un adecuado control del embarazo desde la atención primaria de salud, al momento del parto se determine claramente si la madre tiene factores de riesgo que puedan causar sepsis en el neonato.

- Y por último, es muy importante la toma de hemocultivo para conocer los agentes causales de acuerdo de GPC nacional de sepsis en RN y las recomendaciones internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

Adatara, P., Afaya, A., Mohammed, S., Adongo, R., Diema, K., Agyabeng, E.,. Gifty, I. (2019). Risk Factors Associated with Neonatal Sepsis: A Case Study at a Specialist Hospital in Ghana. *The Scientific World Journal*.

Aguilar, C. (2017). Escala Hematológica de Rodwell como Predictor para el Diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana en un Hospital Nacional, 2016. Huancayo, Perú.

Alessandrini, N., Sarmiento, Y., Marquez, Y., Portal, M., y Vara, O. (2015). El rcién nacido pretérmino con infección de inicio precoz. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 1-12.

Al-Zahrani, A. G. (2015). Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *The Journal Of Infection In Developing Countries* , 388-393.

Anaya, R. (2016). Sepsis Neonatal Temprana y Factores Asociados. *Revista Medica Instituto Mexicano de Seguro Social*, 317-323.

Anderson, A. (2015). Neonatal Sepsis: Background, Pathophysiology, Etiology. *Emedicine*, 1-10.

Aparna, M., y Harendra, K. (2011). Significance of Hematological Scoring System (HSS) in Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* , 7-14.

Arayici, S., Şimşek, G., Canpolat, F., Oncel, M., Uras, N., y Oguz, S. (2019). Can Base Excess be Used for Prediction to Early Diagnosis of Neonatal Sepsis in Preterm Newborns? *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 1-5.

Baique, P. (2017). Sepsis en Pediatría: Nuevos Conceptos. *An Fac med*, 333-342.

Ballard, R. (2000). *Tratado de Neonatología de Avery.* Madrid: S.A. ELSEIVER ESPAÑA.

Camacho, P., Pino, J., Cleves, D., Torres, A., Rosso, F., y Ballesteros, A. (2016). Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio*, 141-146.

Caserta, M. (2015). Sepsis Neonatal. En M. S. Corp, *Manual MSD.* New Jersey: Merck y Co.

Castilla, Y., Camba, F., Cespedes, M., Linde, A., Ribes, C., Castillo, F., . Soler, P. (2018). Sepsis Neonatal de Inicio Tardío. *Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona*, 1-31.

Chauhan, N. T. (2017). Chauhan, N., Tiwari, S., y Jain, U. (2017). Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microbial Pathogenesis*, 234-242.

Chávez, M. (2017). Caracterización epidemiológica de pacientes con Sepsis Neonatal en un hospital de la ciudad de Cali (Colombia), 2014. *Archivo de Medicina Uinersidad de Manizales*, 1-19.

Cortese, F., Scicchitano, P., Gesualdo, M., Filaninno, A., De Giorgi, E., Schettini, F., . Ciccone, M. (2015). Early and Late Infections in Newborns: Where do we satand? A review. *Taiwan Pediatric Association*, 265-273.

Das, S. (2016). Relative importance of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin, and interleukins-6) in neonatal sepsis. *BLDE Univrsity Journal of Health Sciences*, 20-24.

Dugani, S., y Kissoon, N. (2017). Global advocacy needed for sepsis in children. *Journal of Infection*, S61-S65.

Edwards, M. (4 de Abril de 2019). *UpToDate*. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=neonatal%20sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1

Escribano, C., Montejo, V., Izquierdo, R., Samaniego, C., Marín, S., Infante, M., y Caserío, S. (2018). Clinical observation of newborns with infection risk: A safe practice. *Anales de Pediatría*, 239-245.

Fajardo, G., Flores, R., y Cárcamo, G. (2017). Caracterización general de sepsis neonatal temprana. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Honduras* , 28-35.

Fell, D., Hawken, S., Wong, C., Wilson, L., Murphy, M., Chakraborty, P., . Wilson, K. (2017). Using newborn screening analytes to identify cases of neonatal sepsis. *Scientific Reports*, 1-10.

Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D., Schlattmann, P., Schlapbach, L., Reinhart, K., y Kissoon, N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*, 223-230.

Flores, A., Versalovic, J., Leeflang, M., y Pammi, M. (2017). *The Cochrane Database Systematic Reviews.* Obtenido de Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464551/#__ffn_sectitle

Ganesan, P. S. (2016). Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis. *Journal of Clinical and Diagnostic Reasearch* , 1-38.

García, C., Montejo, M., Izquierdo, R., Samaniego, C., Marín, S., Infante, M., y Caserío, S. (2017). Observación Clínica de Recién Nacidos con Fcatores de Riesgo Infeccioso, una práctica segura. *Anales de Pediatría*, 1-7.

Gerdes, J. (2014). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *PediatrClin*, 939-959.

Giannoni, E., Agyeman, P., Stocker, M., Posfay-Barbe, K., Heininger, U., Spycher, B., . Schlapbach, L. (2018). Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community- Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 1-13.

Goldenberg, R. (2005). Maternal infection and adverse fetal and neonatal autcomes. *SciELO*, 1-7.

Gonzalo de Liria, C. (2005). Sepsis- Choque Séptico. En M. Cruz, *Nuevo Tratado de Pediatría* (págs. 456-459). Barcelona: Panamericana.

Hisamuddin, E. H. (2015). Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan Journal of Medical Sciences* , 1-28.

INEC. (2016). *Compendio Estadístico 2016.* Obtenido de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/compendio-estadistico-2016/

Jiménez, J. (29 de Noviembre de 2016). *Universidad Privada Antenor Orrego*. Obtenido de http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2176

Kissoon, N., Reinhart, K., Daniels, R., Machado, F., Schachter, R., y Finfer, S. (2017). Sepsis in Children: Global Implications of the World Health Assembly Resolution on Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 1-3.

Klingenberg, C. K. (2018). Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis — At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Journal Frontiers in Pediatrics*, 1-29.

Lakhey, A., y Shahya, H. (2017). Role of sepsis screening in early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Pathology of Nepal*, 1103-1110.

Levy, M., Evans, L., y Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Journal of Critical Care Medicine* , 997- 1000.

López, J., y Fernández, B. (2005). Sepsis en el Recién Nacido. *Anales de Pediatría Contínua*, 20-27.

Martin, J., y Badeaux, J. (2016). Interpreting Laboratory Tests in Infection. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 119-130.

MSP. (Agosto de 2008). *Ministerio de Salud Pública del Ecuador.* Obtenido de Componente Normativo Neonatal: http://www.maternoinfantil.org/archivos/smi_D64.pdf

MSP. (2015). *Ministerio de Salud Pública del Ecuador.* Obtenido de Sepsis Neonatal Guía de Práctica Clínica 2015: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-Sepsis-neonatal.pdf

Nanduri, S., Petit, S., Smelser, C., Apostol, M., Alden, N., Harrison, L., y Schrag, S. (2019). *JAMA* , E1-E10.

Naranjo, G., y Olazával, N. (2015). Validación de la Escala Hematológica de Rodwell y Escala de Mendoza en Recién Nacidos para el Diagnóstico de Sepsis Neonatal en el Servicio de Neonatología de la Maternidad Isidro Ayora en los años 2013-2014. Quito, Pichincha, Ecuador.

NICE. (2012). Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. *National Institute for Health and Care Excellence*.

Nosheen, N., Bushra, J., Shahla, S., Najeeha, T., Fauzia, K., y Rabia, H. (2015). Mortality in Sepsis and its relationship with Gender. *Pakistan Journal of Medical Sciences* , 1201-1206.

OMS. (2018). *OMS.* Obtenido de Levels and Trends in Child Mortality 2018.: https://www.who.int/gho/child_health/mortality/under_five_who_region_trends/en/

OMS. (28 de septiembre de 2018). *Organización Mundial de la Salud* . Obtenido de Reducir la mortalidad de los recien nacidos: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality

OPS. (2018). *OPS*. Obtenido de Sepsis: Información General: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14278:sepsis-general-information&Itemid=72260&lang=es

Pammi, M. (4 de abril de 2019). *UpTo Date*. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-bacterial-sepsis-in-preterm-infants-less-than34-weeks-gestation/print?search=neonatal%20sepsis%20in%20preterms&source=search_result&selectedTitle=2~103&usage_type=default&display_rank=2

Paul, S., Caplan, E., Morgan, H., & Turner, P. (2018). Barriers to implementing the NICE guidelines for early-onset neonatal infection: cross-sectional survey of neonatal blood culture reporting by laboratories in the UK . *Journal of Hospital Infection*, 425-428.

Pérez, R., Lona, J., Quiles, M., Verdugo, M., Ascencio, E., y Benítez, E. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista Chilena de Infectología*, 387-392.

Puopolo, K., Benitz, W., y Zaoutis, T. (2018). Management of Neonates Born at ≥35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, 1-12.

Rashwan, N. H.-D.-A. (2018). Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis e A single center e hospital based study. *Pediatrics and Neonatology Taiwan Pediatric Association*, 149-155.

Salazar, L., y Gamboa, D. (2014). Inmunología Perinatal. *FEMINA*, 185-192.

Saldaña, R. (2016). Factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos a término del Hospital Vitarte en el período Enero 2012 - Diciembre 2014. Lima, Perú.

Samuelsson, A., Isaksson, B., Hanberger, H., y Olhager, E. (2014). Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of Serratia marcescens, 2006-2011. *Journal of Hospital Infection*, 57-63.

Schlapbach, L., Aebischer, M., Adams, M., Natalucci, G., Bonhoeffer, J., Latzin, P., . Group., F.-U. (2011). mpact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *Pediatrics*, 31-40.

Shah, B. J. (2014). Neonatal sepsis An old problem with new insights. *Virulence*, 170-178.

Shane, A., Sánchez, P., y Stoll, B. (2017). Neonatal Sepsis. *The Lancet*, 1770-1780.

Shankar-Hari, M., Phillips, G., Levy, M., Seymour, C., Liu, V., y Deutschman, C. (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*, 775-787.

Sharma, D. (2017). Golden hour of neonatal life: Need of the hour. *Bio Med Central, 121.* , 1-21.

Shermadou, E., y Mavrogeorgos, G. (2018). Neonatal Sepsis. *StatPearls*, 1-10.

Simonsen, K., Anderson, A., Delair, S., y Dele, H. (2014). Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, 21-47.

Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., y Angus, D. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 801-810.

Stoll, B. (2016). Early-Onset Neonatal Sepsis: A Continuing Problem in Need of Novel Prevention Strategies . *PEDIATRICS*, 1-5.

Ting, X., Li-Ping, C., Hui, L., SiSi, X., Yan, L., y Ding-Chang, W. (2017). The Analysis of Etiology and Risk Factors for 192 Cases of Neonatal Sepsis. *Biomed Research International* , 1-6.

Unidad Estadística, Neonatología, Hospital Luis G. Dávila, Tulcán, 2015-2018.

Zambrano, L. (2018). *Prevalencia de Sepsis Neonatal en el servicio de la unidad de cuidados intensivos neonatales en un Hospital de Segundo nivel de la ciudad de Guayaquil.* Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Zea, A., y Ochoa, T. (2015). Challenges in the diagnosis and managment of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1-13.

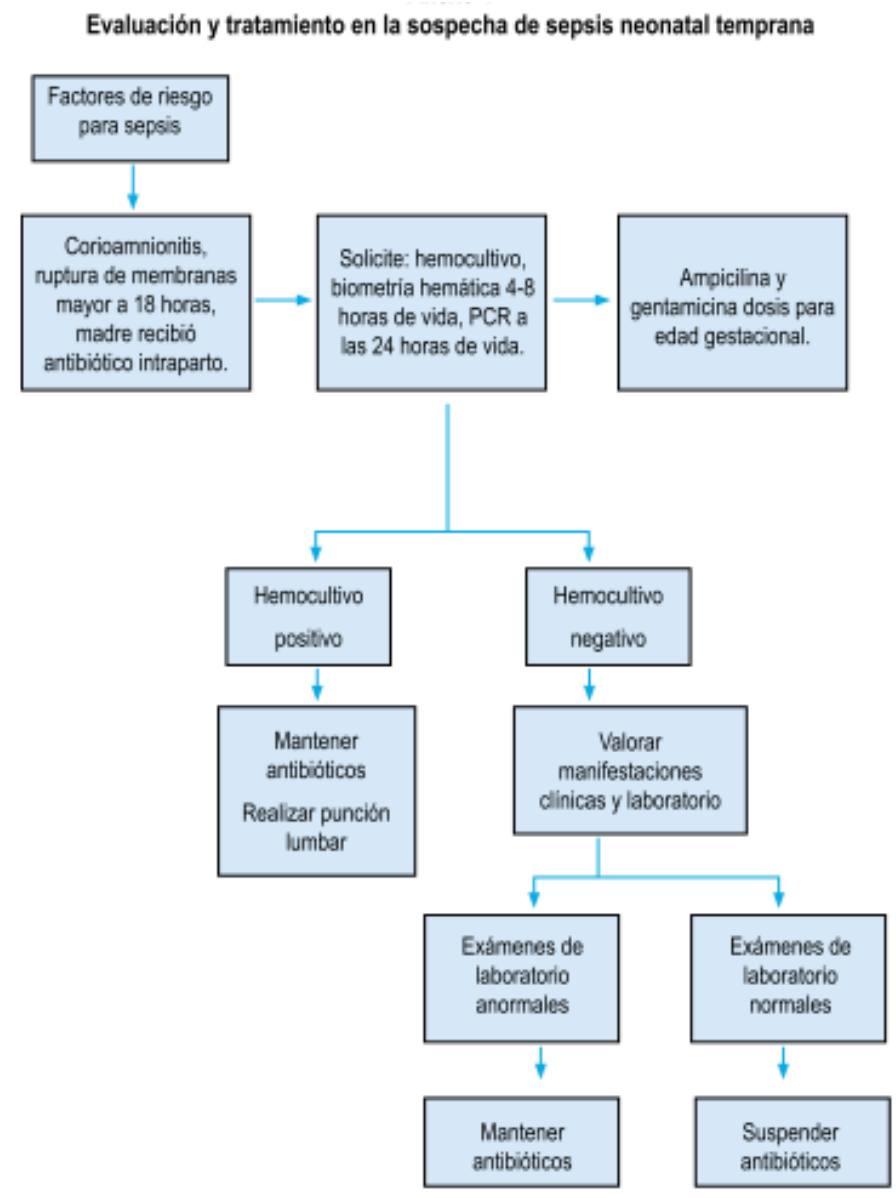
Zea, A., Turin, C., y Ochoa, T. (2014). Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 358-363.

ANEXOS

Anexo 1. Esquema de recolección de datos.

ID	**Sexo**	**Edad gestacional**	**Peso**	**Ictericia precoz**	**Alteraciones de laboratorio**	**Alteraciones cardiovasculares**	**Alteraciones metabólicas**	**Alteraciones respiratorias**	**Alteraciones digestivas**	**Alteraciones neurológicas**	**Termorregulación**	**Antibióticos**	**Tiempo de antibioticoterapia**	**Factores de riesgo maternos**	**Factores de riesgo natales**
CN-001															
CN-002															
CN-003															
CN-004															
CN-005															
CN-006															
CN-007															
CN-008															
CN-009															
CN-010															
CN-011															
CN-012															
CN-013															

Anexo 2. Algoritmo de diagnóstico de sepsis neonatal.



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.

Tomado de la Guía de Práctica Clínica de Sepsis Neonatal del MSP 2015 (MSP, 2015).

Anexo 3. Escala de Sepsis.

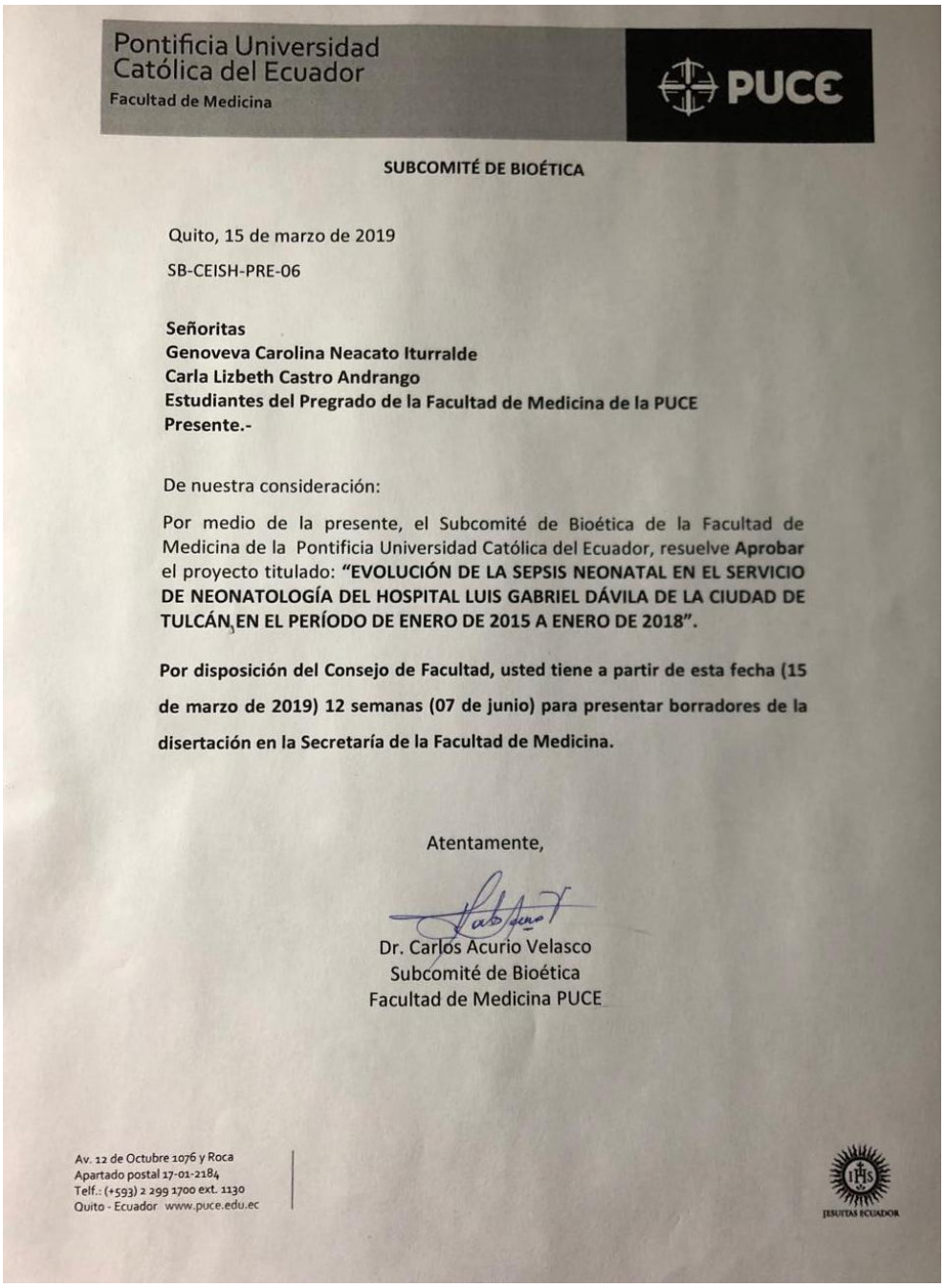
PARÁMETRO	RESULTADO	PUNTAJE
Contaje total de leucocitos	< 5 000/mm^3	1
	≥ 25 000/ mm^3 al nacimiento	1
	≥ 30 000/ mm^3 a las 12 – 24 horas de vida	
	≥ 21 000/ mm^3 a partir de los 2 días de vida	
Contaje total de neutrófilos (Tabla de Manroe)	no se observa neutrófilos maduros	2
	< 1500/mm^3 ó > 20000/mm^3	1
Contaje de neutrófilos inmaduros *	≥ 1500/mm^3	1
Relación neutrófilos inmaduros / neutrófilos totales (I/T)	≥ 0.3	1
Cambios degenerativos en los neutrófilos	≥ 3+ de vacuolización, granulaciones tóxicas o cuerpos de Dohle	1
Contaje total de plaquetas	≤ 150 000/mm^3	1

* Neutrófilos inmaduros: cayado, bastoncillos, en banda, metamielocitos

Interpretación:
< o = 2: sepsis improbable
3 – 4: sepsis probable
= o > 5: sepsis muy probable

Tomado del Componente Normativo Neonatal (MSP, 2008).

Anexo 4. Aprobación del protocolo.



Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad de Medicina

PUCE

SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA

Quito, 15 de marzo de 2019

SB-CEISH-PRE-06

Señoritas
Genoveva Carolina Neacato Iturralde
Carla Lizbeth Castro Andrango
Estudiantes del Pregrado de la Facultad de Medicina de la PUCE
Presente.-

De nuestra consideración:

Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve **Aprobar** el proyecto titulado: **"EVOLUCIÓN DE LA SEPSIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL LUIS GABRIEL DÁVILA DE LA CIUDAD DE TULCÁN, EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2015 A ENERO DE 2018".**

Por disposición del Consejo de Facultad, usted tiene a partir de esta fecha (15 de marzo de 2019) 12 semanas (07 de junio) para presentar borradores de la disertación en la Secretaría de la Facultad de Medicina.

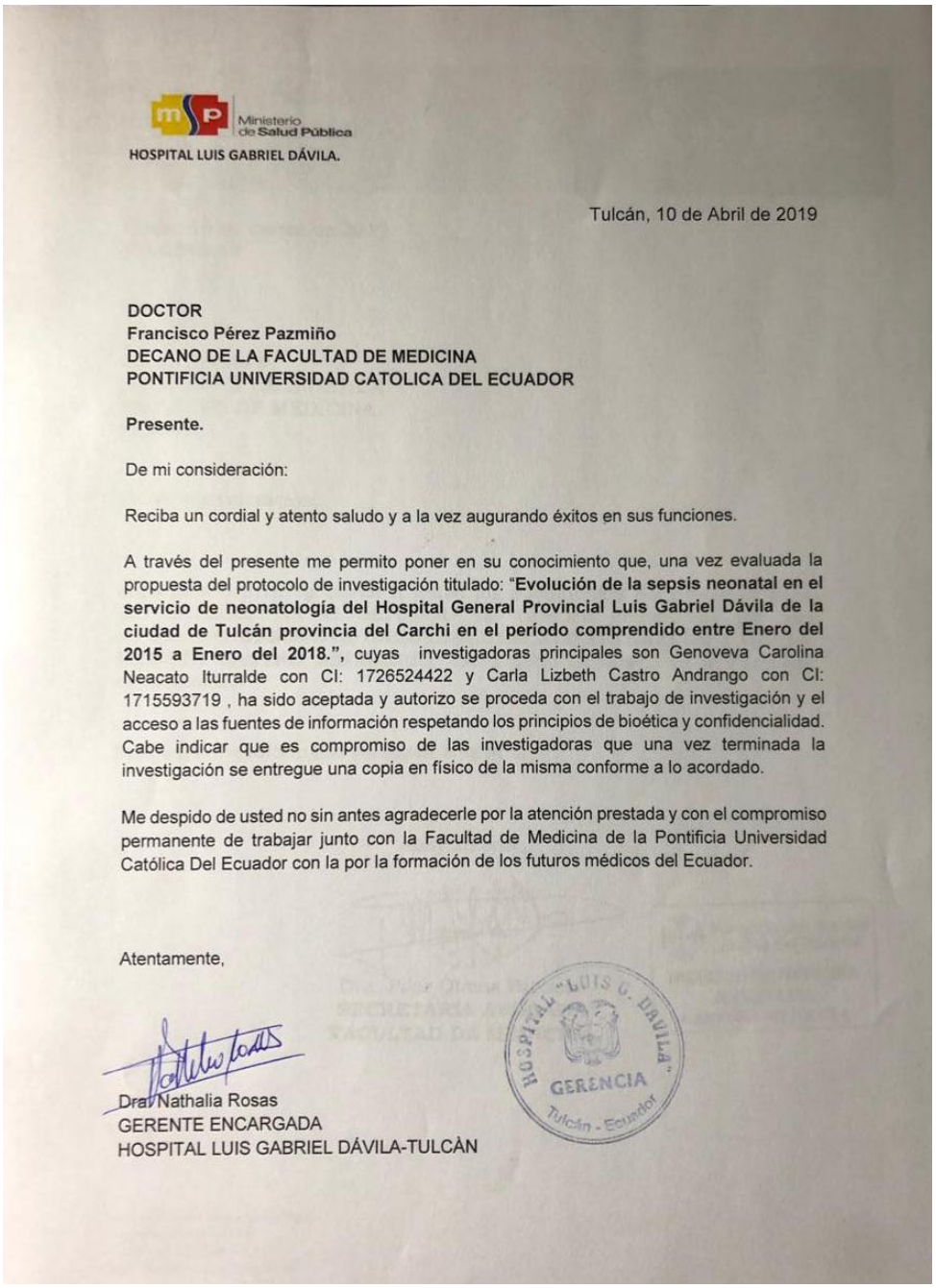
Atentamente,

Dr. Carlos Acurio Velasco
Subcomité de Bioética
Facultad de Medicina PUCE

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (+593) 2 299 1700 ext. 1130
Quito - Ecuador www.puce.edu.ec

JESUITAS ECUADOR

Anexo 5. Aprobación del HLGD.



Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL LUIS GABRIEL DÁVILA.

Tulcán, 10 de Abril de 2019

DOCTOR
Francisco Pérez Pazmiño
DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

Presente.

De mi consideración:

Reciba un cordial y atento saludo y a la vez augurando éxitos en sus funciones.

A través del presente me permito poner en su conocimiento que, una vez evaluada la propuesta del protocolo de investigación titulado: "**Evolución de la sepsis neonatal en el servicio de neonatología del Hospital General Provincial Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán provincia del Carchi en el período comprendido entre Enero del 2015 a Enero del 2018.",** cuyas investigadoras principales son Genoveva Carolina Neacato Iturralde con CI: 1726524422 y Carla Lizbeth Castro Andrango con CI: 1715593719 , ha sido aceptada y autorizo se proceda con el trabajo de investigación y el acceso a las fuentes de información respetando los principios de bioética y confidencialidad. Cabe indicar que es compromiso de las investigadoras que una vez terminada la investigación se entregue una copia en físico de la misma conforme a lo acordado.

Me despido de usted no sin antes agradecerle por la atención prestada y con el compromiso permanente de trabajar junto con la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Del Ecuador con la por la formación de los futuros médicos del Ecuador.

Atentamente,

Dra. Nathalia Rosas
GERENTE ENCARGADA
HOSPITAL LUIS GABRIEL DÁVILA-TULCÁN

HOSPITAL "LUIS G. DÁVILA" GERENCIA Tulcán - Ecuador