

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



“PREDICTORES DE MORTALIDAD EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN LOS AÑOS 2014 AL 2022”

TESIS

Para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR:

Dariela Belén Vizcarra Jiménez

ASESOR:

Dr. Maykel F. Gutierrez Flores

Tacna – Perú

2022

DEDICATORIA

A mis padres

La nobleza de mi alma es su nobleza,

Mi pasión y esfuerzo es el suyo,

*El amor que entrego es el que me
entregan,*

Mis alegrías y guías en la vida.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia,

por su enorme apoyo en esta travesía,

A mis maestros,

quienes me dieron más que sus conocimientos,

A mis amigos y a ti,

por no dejarme en los momentos en los que dudé.

Gracias.

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN LOS AÑOS 2014 AL 2022

RESUMEN

Introducción y Objetivo: La mortalidad neonatal es un desafío global ya conocido y aún persistente sobre todo en países en vías de desarrollo. El objetivo de este estudio fue determinar los predictores de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal.

Metodología: Estudio de cohortes retrospectivo, realizado en un Hospital de referencia del sur del Perú, desde enero 2014 hasta abril del 2022. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal definido por cuadro clínico y laboratorial. Para hallar los predictores de mortalidad se emplearon modelos regresión proporcional de Cox.

Resultados: Evaluamos 288 neonatos con sepsis, la mediana del peso al nacer y el tiempo de hospitalización fueron 3270 gramos y siete días, respectivamente. Durante el seguimiento, el 18,4% no sobrevivió y las complicaciones más frecuentes fueron ictericia (35,42%), síndrome de dificultad respiratoria (29,51%) y shock séptico (12,5%). El germen más aislado fue *Klebsiella pneumoniae* BLEE. Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad fueron prematuridad (HRa=13,92; IC 95%: 1,71-115,51), plaquetas <150.000 (HRa=4,64; 1,22-10,88), creatinina superior a 1,10 (HRa= 3,03; 1,09-8,45), shock séptico (HRa=4,57; 2.31-9.05) e ingreso a VMI (HRa=5,06; 1.65-15.49), por otro lado, la lactancia materna se asoció a supervivencia (HRa= 0,26; 0,13-0,49).

Conclusión: Reportamos una alta incidencia de muerte por sepsis neonatal e identificamos características clínicas (prematuridad, shock séptico, ingreso a VMI) y de laboratorio (creatinina elevada y trombocitopenia) asociadas a mayor mortalidad en pacientes con sepsis neonatal. La lactancia materna fue un factor asociado a la supervivencia en estos pacientes.

Palabras clave: Sepsis, sepsis neonatal, Mortalidad, Factores de riesgo, bebé, recién nacido, infante, prematuro, trombocitopenia, Perú

PREDICTORS OF MORTALITY IN NEONATAL SEPSIS IN THE NICU OF THE HIPÓLITO UNANUE HOSPITAL IN TACNA FROM 2014 TO 2022

Abstract: Neonatal mortality is a well-known and persistent global challenge, especially in developing countries. This study aimed to determine the predictors of mortality in patients with neonatal sepsis.

Methodology: A retrospective cohort study was conducted in a reference hospital in southern Peru from January 2014 to April 2022. Patients diagnosed with neonatal sepsis defined by clinical and laboratory conditions were included. To find predictors of mortality, Cox proportional regression models were used.

Results: We evaluated 288 neonates with sepsis; the median birth weight and hospitalization time were 3270 grams and seven days, respectively. During follow-up, 18.4% did not survive, and the most common complications were jaundice (35.42%), respiratory distress syndrome (29.51%), and septic shock (12.5%). The most isolated germ was *Klebsiella pneumoniae* ESBL. The risk factors associated with higher mortality were prematurity (aHR=13,92; IC 95%: 1,71-115,51), platelets <150,000 (aHR=4,64; 1,22-10,88), creatinine greater than 1.10 (aHR=3,03; 1,09-8,45), septic shock (aHR=4,57; 2.31-9.05) and admission to IMV (aHR=5,06; 1.65-15.49), On the other hand, breastfeeding was associated with a higher risk of death (aHR=0,26; 0,13-0,49).

Conclusion: We report a high incidence of death and identify clinical (prematurity, septic shock, admission to IMV) and laboratory characteristics (elevated creatinine and thrombocytopenia) associated with higher mortality in patients with neonatal sepsis. Breastfeeding was a factor associated with survival in these patients.

Keywords: Sepsis; neonatal sepsis; Mortality; Risk factors; infant, newborn; infant, premature; thrombocytopenia, Peru

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO I.....	9
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
1.3.1 OBJETIVO GENERAL:.....	10
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPÍTULO II.....	13
REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
2.1.1. Internacionales.....	13
2.1.2 NACIONALES.....	18
2.1.3. LOCALES.....	19
2.2. MARCO TEÓRICO.....	20
CAPÍTULO III.....	32
3.1. HIPÓTESIS, VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	32
3.1.1. HIPÓTESIS.....	32
3.1.2. VARIABLES.....	32
CAPÍTULO IV	8
4.1. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	8
4.1.1.DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
4.1.2. ÁMBITO DE ESTUDIO	8
4.1.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	9
4.1.4 TÉCNICA Y FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	10
CAPÍTULO V.....	11
5.1. PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS.....	11
5.1.1. PROCEDIMIENTO DE RECOJO DE DATOS.....	11
5.1.2. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS.....	11
5.1.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	12
5.1 RESULTADOS.....	13
5.1.2 Características de la población.....	13
5.1.3. Análisis bivariado según la mortalidad en la población de estudio.....	17
5.1.4. Predictores de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal.....	20
5.2 DISCUSIÓN.....	25
5.2.1. Mortalidad neonatal.....	25
5.2.2. Predictores de mortalidad neonatal.....	25
5.2.3. Implicancias.....	28
LIMITACIONES.....	29
REFERENCIAS	31
ANEXOS.....	44

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección producto de una respuesta inflamatoria desregulada hacia un organismo infeccioso, en el cual predomina la lesión a nivel celular, la cual dependiendo de diversas características, tanto del agente como del paciente, puede evolucionar a shock séptico y consecuentemente a la muerte (1,2).

Aproximadamente del 11% al 19% de pacientes con sepsis neonatal fallecen, por lo que es un importante contribuyente para la mortalidad global y es razón suficiente para ser declarada una prioridad en salud pública a nivel mundial (3,4). En el año 2019 en Perú, la tasa de mortalidad neonatal incrementó en un 16% respecto al 2011, siendo el principal componente de estas infecciones neonatales, Tacna no es la excepción, se reporta que la incidencia de muertes por sepsis neonatal presentó un incremento significativo para el año 2020 (5).

Debido a esto, en los últimos años se presentan estudios a nivel global y nacional que nos hablan sobre sepsis neonatal, aunque estos estudios son muy limitados, son escasos los estudios que hablan sobre la identificación de factores predictores para muerte por sepsis en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Factores de riesgo asociados a muerte, como condiciones maternas, neonatales, no son extrapolables a nuestra población debido a la heterogeneidad. Por lo tanto, viene a ser de vital importancia el diagnóstico, el manejo adecuado, y sobre todo el implementar marcadores predictores de mortalidad (6,7). Siendo el objetivo de esta investigación, el de obtener el conocimiento que evalúa los predictores de mortalidad en neonatos con sepsis, así como lograr identificar características propias para nuestra región como la incidencia de muerte, las características clínicas, laboratoriales y microbiológicas en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmado que fueron atendidos en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es una disfunción orgánica provocada por una respuesta inflamatoria sistémica resultante de uno o más focos de infección en el organismo; en la cual existe una lesión tisular celular provocada por el agente infeccioso y, dependiendo de diversas características del agente y del paciente, la infección puede generalizarse, con riesgo de shock y muerte, la cual ocurre en los primeros 28 días de vida (8,9).

El desenlace final de la sepsis neonatal con un manejo inicial inadecuado, diagnóstico tardío, tratamiento erróneo, y complicaciones sobreagregadas, es la muerte, la cual es más alta durante las primeras 24 horas de vida en la mitad de las defunciones (10,11). A nivel mundial en el año 2019 la cifra de mortalidad neonatal fue de 2.4 millones de muertes, de las cuales 1,4 millones de muertes son consecuencia de infecciones invasivas, corroborando así que las infecciones neonatales y la sepsis neonatal per se, son una de las 3 principales causas de mortalidad neonatal (12,13). En América Latina y el Caribe, la mortalidad neonatal representa más del 50% del total de muertes infantiles. En Perú, para el año 2021 se reportó que la elevada mortalidad neonatal que se presenta a nivel nacional se mantiene en la misma proporción desde el 2018, siendo una de las principales causas, las complicaciones infecciosas. Además, Tacna presenta una de las mayores proporciones de defunciones neonatales en prematuros (5).

Son escasos a nivel global los estudios que describen factores de riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal (11). Sin embargo la mayoría de estos reportes, son de investigaciones realizadas en países de altos ingresos y con características sociodemográficas particulares, lo que podría hacer que sus resultados no sean generalizables o trasladables a nuestra realidad (7). A nivel nacional y regional aún no se ha realizado una investigación que encuentre aquellos factores asociados a muerte, que sirvan como predictores de muerte por sepsis neonatal. En tal sentido el objetivo de esta investigación es la identificación de factores de riesgo de mortalidad en

pacientes con sepsis neonatal atendidos en la UCIN del Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema general:

- ¿Cuáles son los predictores de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?

1.2.2. Problemas específicos:

- ¿Cuál es la incidencia de muerte en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?
- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?
- ¿Cuáles son las características laboratoriales de los pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?
- ¿Cuáles son las características microbiológicas de los hemocultivos, y cuál es el germen asociado a mayor mortalidad en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar los predictores de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de muerte en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.
- Identificar las características clínicas de los pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

- Conocer las características laboratoriales de los pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.
- Determinar las características microbiológicas de los hemocultivos y el germen asociado a mayor mortalidad en pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Se han logrado avances significativos en las últimas dos décadas en la reducción de la mortalidad mundial de menores de 5 años (13). Sin embargo, la mortalidad de recién nacidos, menores de 28 días, sigue siendo desproporcionadamente alta, representada como 9,4 millones de defunciones, lo que supone más de dos tercios en las cifras de defunción en infantes para el 2030 (13,14). De estas muertes, 90% ocurren en países en desarrollo (15) como el Perú.

Aún se mantiene un vacío en los estudios sobre la determinación de los factores de riesgo para las muertes neonatales por causas específicas, especialmente las muertes relacionadas con sepsis en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en el contexto de nuestro país en general y en el área de estudio en particular. Aunque se han realizado estudios sobre la sepsis neonatal, se centran principalmente en un pequeño grupo específico, evaluando solo la epidemiología y no abordan la muerte como su resultado, no encontrándose aquellos factores que nos permitan predecir la muerte por sepsis neonatal.

En los últimos años se han implementado medidas por parte del servicio de neonatología del HHUT a nivel estructural y asistencial, esto para el diagnóstico y tratamiento adecuado de patologías neonatales. Siendo la sepsis una amenaza letal para los recién nacidos y no encontrando ningún estudio previo local sobre predictores de mortalidad por sepsis neonatal, resulta vital el identificar dichos factores de riesgo. Reconocer estos factores lograría prevenir una importante cifra de mortalidad neonatal y reduciría el impacto socioeconómico que este conlleva. Es en este contexto que el presente estudio pretende aportar dicha información, para determinar tales factores de riesgo de mortalidad, así como el brindar una actualización veraz sobre la incidencia de muerte, las características clínicas, laboratoriales y microbiológicas, tal como el patógeno asociado a mayor mortalidad en pacientes con sepsis neonatal los cuales fueron atendidos en el área de cuidados intensivos neonatales del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Esperando así, que el presente trabajo de investigación sirva para conocimiento y aplicación por el personal de salud, orientado al manejo de dicha patología, y para posteriores investigaciones.

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Internacionales

En el estudio de, Bekele T. y col (7) titulado “Predictores de mortalidad entre los recién nacidos hospitalizados con sepsis neonatal: un estudio de casos y controles del sur de Etiopía”. En su estudio, más de las tres cuartas partes (81,8%) de los casos tenían sepsis de inicio temprano. En su análisis de regresión logística multivariable encontraron que los predictores de mortalidad fueron; mala alimentación [AOR = 4,15; IC del 95 % (1,64; 10,49)], dificultad respiratoria [AOR = 2,72; IC del 95 % (1,31; 5,61)], edad gestacional estimada menor de 37 semanas [AOR = 4,64; IC del 95% (2,17, 9,91)] y convulsiones [AOR = 3,13; IC del 95 % (1,12; 8,76)]. Concluyen que la prematuridad, las convulsiones, la mala alimentación y la dificultad respiratoria fueron los predictores de mortalidad neonatal relacionada con la sepsis.

En el estudio de, Dessu S. y col (11) titulado “Predictores de mortalidad neonatal entre los recién nacidos que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Arba Minch”, el cual fue un estudio de cohorte retrospectivo. Encontraron que los predictores de mortalidad neonatal fueron: APGAR al minuto 5 \leq 5 (AHR: 1,9; IC95%: 1,02,3,54); 2° a 4° orden de nacimiento (AHR:13; IC95%: 5.1,33.4); 5° orden de nacimiento (AHR:24; IC95%: 10,5, 55,2); antecedentes de dos a cuatro nacidos vivos (AHR: 0,16; IC95%: 1,07,3,63); antecedentes de \geq 5 nacidos vivos (AHR: 0,18; IC95%: 0,06,0,51); y no iniciar la lactancia materna exclusiva dentro de la primera hora del parto (AHR: 1,8: IC 95%: 1,03,3,18). Concluyendo que la edad materna, el APGAR, el orden de nacimiento, la paridad y el inicio de la lactancia materna exclusiva fueron predictores independientes de mortalidad neonatal.

En el estudio de, Meshram R. y col (16) titulado “Predictores de mortalidad en recién nacidos con sepsis neonatal: un estudio observacional prospectivo”. Encuentran en su análisis univariado, los factores de riesgo significativos para la mortalidad incluyendo sexo masculino (P= 0,05), peso al ingreso <1500 g (P< 0,001), hipotermia (P= 0,003), dificultad respiratoria (P= 0,04), cianosis (P = 0,001).), convulsiones (P= 0,02), tiempo

de llenado capilar prolongado ($P < 0,001$), trombocitopenia ($P < 0,001$), hallazgo radiológico anormal ($P = 0,01$), celularidad del líquido cefalorraquídeo ($P = 0,002$) y proteína C reactiva positiva ($P < 0,001$). Los factores maternos como la hipertensión en el embarazo ($P = 0,001$) y la hemorragia anteparto ($P = 0,03$) se asociaron con una mortalidad estadísticamente significativa. Edad gestacional (odds ratio [OR]: 0,49, intervalo de confianza [IC]: 0,26–0,90, $P = 0,02$), peso al ingreso (OR: 1,57, IC: 1,08–2,27, $P = 0,01$), edad al ingreso (OR: 0,89, IC: 0,78–0,99, $P = 0,04$), distancia recorrida con el recién nacido (OR: 1,01, IC: 1,00–1,01, $P = 0,003$), duración de la estancia hospitalaria (OR: 0,69, IC: 0,63–0,74, $P < 0,001$), hipotermia (OR: 1,87, IC: 1,01–3,42, $P = 0,04$), convulsión (OR: 2,88, IC: 1,33–6,20, $P = 0,007$), cianosis (OR: 2,39, IC: 1,07–5,35, $P = 0,03$) y tiempo de llenado capilar prolongado (OR: 3,34, IC: 1,78–6,24, $P < 0,001$) fueron los predictores independientes de mortalidad en sepsis neonatal. Concluyendo así que la edad gestacional, el peso de nacimiento, la larga distancia recorrida con el recién nacido y la presentación con hipotermia, cianosis, convulsiones y tiempo de llenado capilar prolongado fueron factores de riesgo independientes para mortalidad en sepsis neonatal entre los nacidos fuera de término.

En el estudio de, Benitez A. y col (17) titulado “Trombocitopenia como valor pronóstico de mortalidad en sepsis neonatal temprana, estudio multicéntrico” Un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, cuantitativo, analítico de corte transversal y multicéntrico. En el cual mediante análisis multivariado presentó asociaciones estadísticamente significativas para 3 variables como factores pronóstico de mortalidad neonatal: trombocitopenia (OR: 1.7; CI: 1.2-2.5; pv: 0.002), puntaje APGAR < 6 (OR: 2.5; IC: 1.2-5.4; pv: 0.014) y ruptura prematura de membrana (OR: 2.2; CI: 1.0-4.8; pv: 0.039). Concluyeron así que el nivel bajo de plaquetas viene a ser el factor pronóstico más importante en sepsis neonatal, además que un Apgar menor a 6 y la ruptura prematura de membranas son factores de riesgo asociados a mortalidad para sepsis neonatal temprana.

En un estudio de, Wynn J. y col (18) titulado “Una puntuación de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica neonatal predice la mortalidad por sepsis de aparición tardía en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer” el cual fue un estudio retrospectivo. Encontró que entre los pacientes con una puntuación nSOFA > 4 , la mortalidad fue mayor en la evaluación (13 % frente a 67 %, $p < 0,001$), +6 horas (15 % frente a 64 %, $p = 0,002$) y +12 horas (7 % frente a 71%, $p < 0,001$) en comparación con

pacientes con una puntuación ≥ 4 . El área bajo la curva de las características operativas del receptor fue de 0,77 en la evaluación (95 % IC 0,62–0,92; $p=0,001$), 0,78 a las +6 horas (0,66–0,92; $p<0,001$) y 0,93 a las +12 horas (0,86–0,997; $p<0,001$). Concluyendo que el sistema de puntuación nSOFA predijo la mortalidad en lactantes con muy bajo peso al nacer y sepsis tardía.

En un estudio de, Bohanon F. y col (19) titulado “La raza, los ingresos y el estado del seguro afectan la mortalidad por sepsis neonatal y la utilización de recursos de atención médica” el cual fue un estudio de cohorte. Encontró disparidades sociodemográficas que aumentaron significativamente la mortalidad. Los pacientes que pagan por cuenta propia tuvieron una mayor mortalidad (Odds Ratio (OR) 3,26 [95 % IC 2,60-4,08]), una disminución de sepsis neonatal tardía ($-2,49 \pm 0,31$ días, $p<0,0001$) y costo total ($-\$5015,50 \pm 783,15$, $p<0,0001$) en comparación con los recién nacidos con seguro privado. Además, los ingresos familiares bajos aumentaron las probabilidades de muerte en comparación con los hogares más ricos (OR 1,19 [IC 95% 1,05-1,35]). Concluyendo así que las disparidades socioeconómicas específicas aumentan las probabilidades de muerte y la utilización de recursos de atención médica.

En el estudio de Ballesté I. y col (20) titulado “Repercusión de la sepsis neonatal tardía en la morbilidad y mortalidad”, el cual fue un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal. Encontrando que en 30 casos, desarrollaron algún episodio de sepsis (3,2 %) de los casos ingresados. La septicemia se presentó en 66,67 % y el *Estafilococo aureus* se aisló en 60 % de los casos. Concluyen así que la incidencia de sepsis tardía fue baja y su letalidad fue nula. La mayoría de los neonatos sépticos fueron a término, con buen peso, de parto eutócico y con infección mayor. Encontrando como factores asociados a sepsis: los catéteres vasculares, la nutrición parenteral y el uso de antibióticos previo. La infección del torrente sanguíneo fue la forma clínica más frecuente y el germen que se aisló principalmente fue el *Estafilococo aureus*.

En el estudio de, López O. y col (21), titulado “Letalidad por sepsis neonatal, factores de riesgo y características microbiológicas” el cual fue un estudio retrospectivo de casos y controles. Mediante un análisis multivariado determinaron la asociación estadísticamente significativa entre letalidad por sepsis neonatal con parto vaginal ($P = 0,023$), infección antes del séptimo día de vida ($P = 0,025$) y fungemia por *Candida parapsilosis* ($P = 0,049$) con letalidad por sepsis. Concluyendo que las principales

variables asociadas con desenlace mortal fueron el antecedente de parto vaginal, aislamiento microbiológico temprano e infección por *Candida parapsilosis*.

En el estudio de, Bandyopadhyay, T. y col (22) titulado “Distribución, resistencia antimicrobiana y predictores de mortalidad en sepsis neonatal”, de tipo de cohorte retrospectivo. Mediante un análisis multivariante revelaron que la ventilación invasiva y la sepsis temprana se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad en contraste con la alimentación con leche materna, que se asoció con un menor riesgo de mortalidad. Concluyendo que la ventilación invasiva y la sepsis de aparición temprana se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad en contraste con la alimentación con leche materna, que se asocia con un menor riesgo de mortalidad.

En el estudio de, Dessu S. y col (6) titulado “Estado de supervivencia y predictores de mortalidad entre los recién nacidos ingresados con sepsis neonatal en hospitales públicos de Etiopía” el cual fue un estudio de cohorte prospectivo longitudinal. Revelando como predictores independientes de mortalidad el tener antecedentes de fiebre intraparto (AHR: 14,5; IC 95%: 4,25, 49,5), antecedentes de corioamnionitis (AHR: 5,7; IC 95%: 2,29, 13,98), trabajo de parto inducido (AHR: 7; IC 95%: 2,32, 21,08), y no iniciar la lactancia materna exclusiva dentro de la primera hora (AHR: 3,4; IC 95%: 1,34, 12,63). Concluyen así que antecedentes de fiebre intraparto, antecedentes de corioamnionitis diagnosticada, inicio del trabajo de parto e inicio de LME dentro de una hora fueron los predictores independientes de mortalidad entre los recién nacidos ingresados con sepsis neonatal.

En un estudio de, Wright J. y col (23) titulado “Los biomarcadores de disfunción endotelial predicen la mortalidad por sepsis en lactantes pequeños: un estudio de casos y controles emparejado” el cual fue un estudio de casos y controles emparejados. Encontró que las concentraciones de Ang-2 al momento de la presentación fue más alto entre los lactantes que posteriormente fallecieron por sepsis en comparación con los sobrevivientes (aOR 2,50, $p = 0,024$). En comparación con los lactantes de control supervivientes, la relación Ang-2:Ang-1 fue mayor entre los lactantes que fallecieron (aOR 2,29, $p = 0,016$) y en lactantes con bacteriemia (aOR 5,72, $p = 0,041$), y hubo mayores probabilidades de muerte en los terciles de la relación Ang-2:Ang-1 (ORa 4,82, $p = 0,013$). Concluyendo que los marcadores del eje angiopoyetina-Tie2 pueden

tener utilidad clínica en la estratificación de riesgo de los lactantes con sospecha de sepsis.

En el estudio de, Freitas F. y col (24) titulado “Sepsis de inicio tardío y mortalidad entre neonatos en una Unidad de Cuidados Intensivos de Brasil: un estudio de cohorte y análisis de supervivencia”, siendo un estudio de cohortes prospectivo. Se encontró que la mortalidad fue mayor entre los neonatos MBPN en comparación con el resto de los neonatos, 22% y 8%, respectivamente ($P < 0,01$). Concluyendo que, las tasas de infección del torrente sanguíneo reportadas en la unidad de cuidados intensivos neonatales son altas en comparación con las observadas en los países desarrollados y representan un desafío para los países de ingresos medios que lograron reducir la mortalidad posneonatal, como Brasil.

En el estudio de, Zekavat O. y col (25) titulado “Relación de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la sepsis neonatal: una investigación de un solo centro sobre la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal” estudio transversal de casos y controles. Encontró que las diferencias en el nivel de enzimas fueron estadísticamente significativas ($P = 0,003$). Concluyendo que existe una mayor incidencia de deficiencia de G6PD en los recién nacidos que habían ingresado por sepsis.

En un estudio de Pillay D. y col (26) titulada “Sepsis neonatal en una unidad terciaria en Sudáfrica” el cual fue un estudio de revisión retrospectivo. En su estudio la sepsis de inicio tardío (86,8%) predominó sobre la sepsis de inicio temprano (13,2%). Se detectó una preponderancia de organismos grampositivos (68,7%) sobre gram negativos (26,8%) y hongos (4,5%). Los patógenos comunes incluyen estafilococos coagulasa negativos (53,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (11,6 %), enterococos (9,3 %) y *Acinetobacter baumannii* (7,7 %). Concluyendo así que los antimicrobianos de primera línea, recomendados por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la sepsis neonatal, resultaron ineficaces en esta unidad debido a los altos niveles de resistencia.

En el estudio de Liang D. y col (27), titulado “Predictores de mortalidad en recién nacidos y lactantes hospitalizados con sepsis o infecciones graves en países en desarrollo: una revisión sistemática”, el cual fue una revisión sistemática. En su estudio los factores de riesgo para las muertes neonatales fueron: la prematuridad, el bajo peso al nacer y la edad temprana en el momento de la presentación. Llegando a concluir que los datos presentados pueden servir como punto de partida para el desarrollo de modelos predictivos individualizados para la mortalidad hospitalaria y posterior al alta y para el

desarrollo de intervenciones para mejorar los resultados entre estos grupos de alto riesgo.

En el estudio de Fleischmann C. y col, (28) titulada “Incidencia global y mortalidad de la sepsis neonatal: revisión sistemática y metanálisis” un estudio de revisión sistemática y metanálisis. En su estudio, el estimador de efectos aleatorio para incidencia de sepsis neonatal fue de 2824 (IC del 95 %: 1892 a 4194) casos por 100 000 nacidos vivos, de los cuales murió un 17,6 % (IC del 95 %: 10,3 % al 28,6 %). Presentando que entre 2009 y 2018, la incidencia fue de 3930 (IC del 95 %: 1937 a 7812) por 100 000 nacidos vivos según cuatro estudios de países de medianos y bajos ingresos. En el período de tiempo general, la incidencia y la mortalidad estimadas fueron más altas en los casos de sepsis neonatal de inicio temprano que los de inicio tardío. Sin embargo se presentó heterogeneidad significativa entre los estudios en todos los análisis y estos tenían un riesgo de sesgo de moderado a alto.

2.1.2 NACIONALES

En el estudio de, Vilca J. y col (29) titulado “Amplitud de distribución eritrocitaria como factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros”, el cual fue un estudio retrospectivo de prueba diagnóstica. En su estudio determinaron que el peso promedio y la edad gestacional significativamente fueron menores entre el grupo de prematuros con sepsis neonatal fallecida que en los sobrevivientes, y la proteína C reactiva promedio era significativamente mayor en el grupo de prematuros fallecidos por sepsis neonatal que en los sobrevivientes. Concluyen que la variabilidad del tamaño de eritrocitos o amplitud de distribución eritrocitaria mayor al 15% es un factor de mortalidad en pacientes prematuros con sepsis neonatal.

En un estudio de, Arcaya A. y col (30) titulado “Mortalidad y factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en el servicio de neonatología del hospital regional honorio delgado espinoza de arequipa durante el periodo Enero – Diciembre 2017” Un estudio retrospectivo de tipo observacional y transversal. Hallaron como factores de riesgo con relación estadísticamente significativa para sepsis en general a la prematuridad, bajo peso, infección de tracto urinario materno, controles prenatales inadecuados, corioamnionitis, fiebre materna, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, tiempo hospitalizado, cateterismo umbilical, sonda vesical y catéter

percutáneo. Concluyendo que los factores de riesgo con relación estadísticamente significativa fueron: la prematuridad, bajo peso, infección de tracto urinario materno, control prenatal inadecuado, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, fiebre materna, tiempo de hospitalización, cateterismo umbilical, de catéter percutáneo y de sonda vesical.

2.1.3. LOCALES

No se encontraron estudios similares confiables a nivel local.

2.2. Marco teórico

2.2.1. SEPSIS NEONATAL

2.2.1.1. DEFINICIÓN:

La sepsis se define como una alteración en la función y regulación orgánica la cual llega a ser potencialmente mortal, y es causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección (8). La sepsis neonatal entonces es la condición sistémica que surge de un origen bacteriano, viral o fúngico, el cual va asociada con cambios hemodinámicos y hallazgos clínicos, que causa una morbimortalidad severa. Siendo su método diagnóstico gold estándar el cultivo de sangre (32).

La sepsis neonatal clasificada según el momento de aparición es temprana o tardía. En general, se toma como sepsis neonatal precoz cuando la clínica aparece en las primeras 72 horas de vida, exceptuando la sepsis causada por *Estreptococo agalactiae*, que aunque tiene una etiología perinatal, puede ocurrir dentro de los primeros 7 días de vida. La sepsis neonatal tardía es aquella que comienza después de las 72 horas de vida (1).

A los efectos de este estudio, se considerará sepsis neonatal precoz la que se inicia dentro de las primeras 72 horas de vida y sepsis neonatal tardía a partir de las 72 horas de vida (33).

2.2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que cada año, 4 millones de muertes neonatales ocurren en el mundo, de las cuales aproximadamente un tercio de estas se deben a enfermedades infecciosas (34). En los países desarrollados la tasa de incidencia de la sepsis neonatal varía de 1 a 8 por 1000 nacidos vivos, mientras que en países en desarrollo es de 3 a 12 por 1000 nacidos vivos. En América Latina, la tasa de incidencia varía de 3,5 a 8,9 por cada 1000 nacidos vivos (35), reportándose en el Perú una incidencia de 2,5 casos de sepsis neonatal por cada 1000 nacidos vivos según OGEL-MINSA 2004.

2.2.1.3. ETIOLOGÍA

Los patógenos causantes de la sepsis neonatal temprana mayormente se transmiten de forma vertical desde la madre. Los microorganismos en el canal de parto, el cuello uterino, la vagina y el recto de la madre causan corioamnionitis al cruzar las membranas intactas o rotas, ya sea previo o en el momento del trabajo de parto (36). Existen también, hallazgos como la clínica grave y bacteriemia desde el nacimiento, especialmente en bebés sin ruptura de membranas y nacidos por cesárea, que sugieren transmisión placentaria (37). Siendo los organismos más importantes causales de sepsis de inicio temprano el *Estreptococo agalactiae* (GBS) y la *Escherichia coli* (EC). Sin embargo, según datos de la India, las bacterias importantes que causan sepsis neonatal en general son *Klebsiella* (23 %), *E. coli* (14 %) y *acinetobacter* (8 %) (38). Un estudio internacional que incluyó 19 hospitales en 11 países de Asia (Bangladesh, China, India, Tailandia y Vietnam), África (Kenia, Sudáfrica, Uganda), Europa (Italia, Grecia) y América del Sur (Brasil), catalogó como patógenos aislados importantes de recién nacidos con sepsis a *Klebsiella pneumoniae*, estafilococos coagulasa negativos, *acinetobacter* y *Staphylococcus aureus*. Se sabe también que las infecciones por *S. aureus* vienen a ser más frecuentes, especialmente en pacientes cateterizados, y que el tercer agente más frecuente de sepsis neonatal de inicio tardío es *Cándida spp*, presentándose en bebés con un peso menor a 1500 gramos (1,39)

2.2.1.4. PATOGÉNESIS

El neonato que nace por el canal del parto puede contraer sepsis temprana, esto debido a la transmisión vertical de las bacterias colonizadoras del tracto genital inferior de la madre o del líquido amniótico infectado. En la sepsis tardía ocurre generalmente debido a la transmisión horizontal de bacterias del personal de atención médica o del entorno (comunidad/hospital). A veces, la infección transmitida verticalmente puede conducir a una inicial colonización neonatal que evoluciona luego a sepsis tardía. La hipoxia, la acidosis, la hipotermia y

ciertos trastornos metabólicos hereditarios, al alterar los mecanismos de defensa del recién nacido pueden contribuir a la gravedad de la sepsis neonatal (40-42). Los neonatos en comparación con los adultos y los niños mayores, tienen una inmunidad reducida y una mayor probabilidad de exposición a infecciones en el útero. Dentro del útero, el feto tiene tolerancia a las endotoxinas, sin embargo, tal privilegio inmunitario cambia después de la entrega de una respuesta principalmente Th2 a una inmunidad de tipo adulto con una mayor reacción proinflamatoria. Estos cambios tienen un impacto significativo especialmente entre los recién nacidos prematuros. Además, la función reducida de los neutrófilos y la concentración más baja de inmunoglobulinas hacen que los recién nacidos prematuros sean más susceptibles a la sepsis bacteriana (40-42).

Dentro de la patogenia de la sepsis, además de la virulencia del patógeno, que es el grado de la capacidad de un microorganismo para producir una enfermedad, es importante la inflamación descontrolada por parte del huésped. La tormenta de citocinas puede desencadenar procesos de reflejo neuroendocrino y cascada de proteínas plasmáticas que comprenden vías de fibrinólisis, coagulación y complemento. La sepsis conocida como un síndrome clínico grave y a veces fulminante, se daría después de que se superara el límite vulnerable (40-42).

Durante la sepsis, el flujo de sangre en los lechos vasculares se redistribuye a áreas vitales como cerebro y corazón dejando en segundo plano la piel y el tracto gastrointestinal. Las alteraciones microcirculatorias y el daño mitocondrial también tienen un papel vital en la evolución de la sepsis. Algunas de las alteraciones microcirculatorias importantes son el aumento de la permeabilidad microvascular asociada con la fuga capilar, la hipovolemia, la formación de edema, el aumento de la adhesión de leucocitos a las superficies endoteliales, el aumento de las especies reactivas a oxígeno y la reducción de la flexibilidad de los glóbulos rojos. El tono alterado de las células del músculo liso arteriolar y la reactividad debido a la síntesis desregulada de óxido nítrico, el bloqueo capilar debido a los coágulos

de plaquetas y fibrina como parte de la coagulación intravascular diseminada también contribuyen a la patogenia de la sepsis (40-42).

2.2.1.5. FACTORES DE RIESGO

2.2.1.5.1. Factores de riesgo asociados con el recién nacido:

El más importante factor de riesgo que genera el desarrollo de sepsis en el período neonatal viene a ser el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Los neonatos prematuros con bajo peso al nacer tienen un riesgo de desarrollar sepsis de tres a diez veces más que los nacidos a término con peso adecuado. Además, se encuentran como factores de riesgo niveles bajos de Inmunoglobulina G materna transplacentaria en neonatos prematuros (1). El sufrimiento fetal, la puntuación APGAR baja, la reanimación del neonato y los embarazos múltiples aumentan el riesgo de sepsis temprana, por el contrario procedimientos invasivos, como la extracción frecuente de sangre, la intubación, la ventilación mecánica, la inserción de catéter/sonda, la lactancia materna insuficiente, la nutrición parenteral a término, la acidez estomacal baja y las intervenciones quirúrgicas aumentan especialmente el riesgo de sepsis de inicio tardío (43). Los atención prenatal inadecuada, alta tasa de partos en el hogar, prácticas insalubres de parto y inadecuado cuidado del muñon umbilical, y reconocimiento tardío de condiciones que presentan un riesgo de infección en la madre o el bebé vienen a ser factores de riesgo de sepsis neonatal temprana en los países en vías de desarrollo (44).

2.2.1.5.2. Factores de riesgo asociados con la madre:

Corioamnionitis, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, fiebre materna intraparto ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), parto prematuro, infección del tracto urinario, colonización materna por estreptococos del grupo B (GBS) y otras condiciones que aumentan el riesgo de infección por GBS en el recién nacido (cultivos de detección de GBS vaginal-rectal positivos de la madre en las últimas etapas del embarazo,

antecedentes de bebé infectado con GBS en un embarazo anterior, detección de bacteriuria positiva para GBS durante el embarazo, pruebas de amplificación de ácido nucleico intraparto positivas para GBS) aumenta el riesgo de sepsis neonatal temprana (31,45,46).

2.2.1.6. MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Dentro de las manifestaciones clínicas se maneja un amplio espectro de signos y síntomas los cuales llegan a ser en sus inicios sutiles e inespecíficos, incluso en el recién nacido prematuro la presentación llega a ser más sutil, pero se ha descrito que ellos son más propensos a presentar, dificultad respiratorio, apnea, bradicardia, inestabilidad térmica y cianosis (47). Además puede presentarse constitucionalmente con letargo, inestabilidad de temperatura, intolerancia alimentaria, intolerancia a la glucosa, irritabilidad, hipotermia, hipertermia, fiebre, mala alimentación, llanto excesivo, pobre llanto. A nivel respiratorio se puede encontrar: principalmente apnea, cianosis, taquipnea e hipopnea pero también se describe contracción de los músculos accesorios de la respiración, respiración nasal, desaturación, gruñidos. A nivel cardiovascular: primordialmente la bradicardia y taquicardia, también están inestabilidad hemodinámica, hipotensión, llenado capilar lento, palidez. A nivel neurológico: conciencia alterada, hipotonía, letargo, convulsiones, reflejos reducidos, fontanela abultada, problemas de regulación de la temperatura corporal y dificultad para succionar. A nivel Gastrointestinal: intolerancia nutricional, dificultad para succionar, vómitos, diarrea, distensión abdominal, hepato-esplenomegalia, ictericia, aspirado gástrico aumentado. Así como otros síntomas: hemorragia diseminada, sangrado inexplicable, esclerema, cutis marmoratus, pústula, absceso, petequias, púrpura; y (1, 36, 43, 47, 48).

2.2.1.7. *DIAGNÓSTICO*

2.2.1.7.1. *Según la clínica:*

Los signos y síntomas son generalmente inespecíficos en la sepsis neonatal. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial es importante. Si bien pueden ocurrir hallazgos en más de un órgano o sistema en la sepsis neonatal de inicio temprano, los signos de infección en la sepsis neonatal de inicio tardío y muy tardío pueden ser multisistémicos o focales como la meningitis, neumonía, onfalitis, osteomielitis, artritis séptica (36).

2.2.1.7.2. *Según laboratorio:*

El diagnóstico temprano de sepsis y el inicio oportuno de la terapia se pueden realizar utilizando biomarcadores en el punto de atención. Algunos de los biomarcadores importantes de sepsis neonatal son la procalcitonina, la interleucina-6, la presepsina, la proteína C reactiva (PCR) y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL).

- A. Procalcitonina (PCT): Péptido precursor de la calcitonina, la procalcitonina se secreta como respuesta a las toxinas de las bacterias. Niveles elevados de PCT como respuesta a la infección se pueden detectar dentro de las 6 h posteriores a su inicio, alcanzando su punto máximo entre las 18 y 24 horas y permanece elevada hasta las 48 horas (la vida media de la PCT en sangre periférica es de aproximadamente 24 h). La PCT tiene un potencial como marcador temprano de sepsis, en neonatos antes de las 72 horas de vida se existen valores de referencia y nomogramas del percentil 95 relacionados con la edad, mientras que después de las 72 h de vida, los valores de PCT <0,5 ng/ml parecen ser normales; los aumentos a 0,5–2 ng/ml pueden estar relacionados con inflamación no infecciosa, infecciones virales o bacterianas focales y por encima de 2–2,5 ng/ml esta relacionado con infecciones sistémicas bacterianas o fúngicas. . Si el estímulo incitador está ausente, la PCT se eliminará de la circulación dentro de las 24 a 36 horas, es por ello que se usa para evaluar la efectividad del tratamiento con antibióticos. La PCT tiene mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo

en comparación con la PCR. Teniendo en cuenta el hecho de que la PCT puede estar elevada en condiciones no infecciosas como asfixia y hemorragia intraventricular y la notable discrepancia en los valores normales para recién nacidos a término y prematuros durante las primeras 72 h, no puede ser útil como marcador único de sepsis. Los antibióticos se pueden suspender después de la normalización de los niveles de PCT luego de la resolución de los síntomas. (49,50).

- B. Proteína C reactiva (PCR): Se sintetiza a partir de los hepatocitos, es una proteína de fase aguda, siendo el análisis de laboratorio más fácilmente disponible y más utilizada para el diagnóstico de sepsis neonatal. Su síntesis se ve aumentada por citocinas, principalmente interleucina-6 (IL-6), IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La PCR aumenta de 4 a 6 horas después de la injuria y alcanza su punto máximo alrededor de las 36 a 48 h. Al igual que la PCT, la PCR puede elevarse en condiciones no infecciosas como la aspiración de meconio, la asfixia y la hemorragia intraventricular (HIV). Según el método utilizado para medir la PCR, los valores de corte para la positividad pueden diferir. Aquellos neonatos que nacen por vía vaginal, especialmente aquellos que requieren instrumentación, pueden tener valores de PCR > 10 mg/L. A menudo hay discrepancias en los niveles de PCR entre los recién nacidos prematuros y los recién nacidos a término con una enfermedad similar. En vista de la sensibilidad y especificidad insuficientes, no se puede utilizar un único valor de PCR para el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, si dos niveles consecutivos de PCR continúan siendo normales, la sepsis bacteriana generalmente no está presente (99% de valor predictivo negativo) (49).
- C. Sistema de puntuación hematológica (HSS): El HSS designa 1 punto para cada uno de los siete hallazgos asociados significativamente con la sepsis: Recuento anormal de leucocitos totales <5000 o >25000, recuento anormal de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) totales >5400, recuento elevado de PMN inmaduros >600, índice elevado de PMN inmaduros: Total (I:T)>0.12, inmaduros: Maduros (I:M) relación PMN $\geq 0,3$, recuento de plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$, y cambios

degenerativos o tóxicos pronunciados en los PMN. Relación de PMN $\geq 0,3$, recuento de plaquetas $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$ y cambios degenerativos o tóxicos pronunciados en los PMN. A un recuento anormal total de PMN se le asigna una puntuación de dos en lugar de 1, si no se observan polimorfos maduros en el frotis periférico para compensar la baja relación I:M. Obteniendo un puntaje que se interpretaría de la siguiente manera: puntuación de ≤ 2 se interpreta como sepsis poco probable; puntuación 3-4: como una sepsis posible y un puntaje ≥ 5 sepsis o infección muy probable. Teniendo en cuenta que el recuento de PMN inmaduros cuenta con una sensibilidad de 96,87 %, seguido de la proporción de inmaduros: Total (I:T) con un 93,75 % y el recuento de PMN totales de 90,62 %, la razón de PMN inmaduros: maduros (I:M) 97,22 %, seguida de la razón de PMN I:T 94,44 %, los cambios degenerativos 94,44 % y el recuento de plaquetas 94,44 % siendo así pruebas altamente específicas para el diagnóstico de sepsis. Teniendo así que para la sepsis probable, tanto el recuento total de glóbulos blancos como la relación PMN I:T tienen la sensibilidad más alta de 83,33 %. El parámetro específico más alto es la relación PMN I:M (97,22 %). La relación PMN I:T y la relación I:M tienen el VPP más alto de 83,33 % y la relación I:T tuvo el VPN más alto. Por lo tanto, para la sepsis y la sepsis probable, el recuento de PMN I:T y el recuento de PMN inmaduros tienen la sensibilidad más alta, mientras que la proporción de PMN I:T e I:M tiene la especificidad más alta. Se describe también que el HSS tiene una sensibilidad y una especificidad mucho mayores en los prematuros que en los recién nacidos a término. El VPP y el VPN también son más altos en los prematuros que en los de término para el SSH. Este método de sospecha diagnóstica es viable y rentable para los clínicos (51).

- D. Otros métodos de diagnóstico: Convencionalmente, los recuentos de glóbulos blancos realizados en serie y la proporción de granulocitos inmaduros a maduros se han utilizado como marcadores de inflamación sistémica. Utilizándolos, se puede predecir la ausencia de sepsis de inicio temprano con un área bajo la curva de 0,8 y su valor predictivo

negativo para sepsis comprobada y sospechada sería del 99 % y el 78 %, respectivamente. Al ser un método sensible y rápido, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la más preferida (52). Se ha observado que un sistema de evaluación del síndrome (SES) de método molecular basado en PCR multiplex es útil para la dl (53). Los sistemas de amplificación cuantitativa en tiempo real (qPCR) poseen un valor predictivo negativo más alto, los resultados se pueden obtener rápidamente y solo se requieren muestras de pequeño volumen. Sin embargo, qPCR carece de pruebas de susceptibilidad y de una alta sensibilidad que puede no diferenciar entre la infección activa real y las infecciones resueltas recientemente. Dado que existe una mayor posibilidad de detectar contaminantes, se requiere una correlación clínica con los resultados. Los biomarcadores como las interleucinas (IL-6, IL-4 e IL-10), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-amiloide sérico A y el antígeno de superficie celular CD64 son costosos y no se miden de forma rutinaria. Algunos de los biomarcadores prometedores para la enterocolitis necrosante (NEC) incluyen calprotectina fecal, proteína de unión de ácidos grasos del intestino, claudinas y factor de trébol 3 (54).

2.2.1.7.3. Cultivo de sangre:

El Gold Standard para el diagnóstico de sepsis neonatal es el crecimiento de microorganismos patógenos en fluidos corporales (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular) que se espera que sean estériles, lo que hace que la cantidad de la muestra y el método de obtención de la muestra sean importantes. Se recomienda tomar dos muestras diferentes, preferiblemente de dos regiones diferentes (55) . El 90% del crecimiento del hemocultivo ocurre dentro de las primeras 48 horas (56). Si se obtiene el crecimiento de un microorganismo en hemocultivo este es suficiente paradagnóstico de sepsis en el período neonatal, pero es importante destacar que la falta de producción de este no excluye el diagnóstico, ya que se ha visto que se puede indentificar un patógeno en tan solo el 36 a 51% de casos de sepsis (36,47,57). La ausencia de crecimiento en el cultivo puede estar relacionada con una muestra insuficiente, el uso de antibióticos por parte de la madre, la dosis

de antibiótico aplicada antes de la toma de muestras, una cantidad baja de bacterias en la sangre o una bacteriemia a corto plazo (43).

2.2.1.8. *TRATAMIENTO*

La atención de apoyo óptima es vital para los recién nacidos con sepsis. El recién nacido enfermo debe ser atendido en un ambiente termoneuro y debe evitarse la hipo/hipertermia. Se debe asegurar una oxigenación y perfusión adecuadas. La hipovolemia, la hipoglucemia y los trastornos electrolíticos deben manejarse adecuadamente. Los productos sanguíneos también se pueden usar juiciosamente si están indicados. El tratamiento antibiótico de la sepsis neonatal puede ser empírico o definitivo (54).

2.2.1.8.1. *Tratamiento Empírico:*

El tratamiento empírico de las infecciones bacterianas de inicio temprano incluye ampicilina y un antibiótico aminoglucósido (por lo general, gentamicina) los cuales cubren los patógenos más frecuentes de sepsis temprana como estreptococo del grupo B, *E. coli* y *L. monocytogenes* (45). En el caso de sepsis de inicio tardío se debe iniciar con vancomicina y un amino glicósido cubriendo así a *Stafilococcus aureus* y *Pseudomonas* species (58). Se deben evaluar las pruebas de función renal al inicio del tratamiento con gentamicina, y se debe controlar el nivel sérico de gentamicina en los lactantes cuya antibioterapia se completará. Si no hay compromiso de la función renal en neonatos cuyo tratamiento se completa después de 48 horas, no es necesario el examen del nivel de gentamicina (36). En caso de sospecha de meningitis por gram positivos se agrega al esquema de tratamiento cefalosporinas de tercera y/o cuarta generación (1).

El uso de antibióticos del grupo carbapenem puede ser una opción, previa consideración de los niveles de resistencia local o del uso previo por parte del paciente para una cefalosporina de tercera generación (59). El uso de piperacilina + tazobactam y ampicilina + sulbactam está aumentando gradualmente en el tratamiento de infecciones que ocurren

durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales; por otro lado, no es confiable la penetración de tazobactam en el sistema nervioso central por lo que no debe usarse para tratar la meningitis. Por otro lado, se sabe que el inhibidor de la β -lactamasa, sulbactam alcanza altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando se combina con ampicilina (60). Se debe iniciar un tratamiento rápido y agresivo cuando se sospechan infecciones fúngicas, como candidiasis, aspergilosis y zigomicosis. Se puede considerar la terapia antimicótica empírica con desoxicolato de anfotericina B en bebés de alto riesgo con factores de riesgo de candidiasis invasiva (1).

2.2.1.8.1. Tratamiento Orientado:

Una vez reconocidos los patógenos, se debe administrar el tratamiento según el tipo y la sensibilidad. Cuando se observan los regímenes de tratamiento, en bebés con bacteriemia y sepsis que surge del estreptococos del grupo B, la gentamicina se usa a menudo en combinación con ampicilina o penicilina, pero no hay datos suficientes para sugerir que la adición de aminoglucósidos mejore el resultado. Sin embargo, el usar una combinación de estos dos medicamentos en los primeros días de tratamiento, y luego continuar el tratamiento solo con ampicilina o penicilina es una práctica común (37). Aunque la ampicilina sola basta en el tratamiento de *Listeria monocytogenesis*, los aminoglucósidos muestran tener efectos sinérgicos. Los enterococos deben tratarse con un antibiótico que contenga penicilina y se puede agregar aminoglucósido al tratamiento si se documenta el efecto sinérgico. La terapia con aminoglucósidos puede interrumpirse cuando los cultivos resulten estériles. Se puede tratar con vancomicina aquellas infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina, sin la adición de aminoglucósidos. En las infecciones por estafilococo aureus se utiliza vancomicina para el tratamiento hasta concluir el perfil de susceptibilidad, mientras que se continúa en pacientes con estafilococo metilino resistente (MRSA). Si se detecta estafilococo metilino sensible (MSSA), la cefazolina se puede utilizar como tratamiento alternativo en condiciones distintas de las infecciones del sistema

nervioso central (SNC) y la endocarditis. En el caso de las infecciones por estafilococo coagulasa negativo el tratamiento es con vancomicina. Las infecciones por bacterias entéricas gramnegativas se pueden tratar con ampicilina (si es sensible) o un aminoglucósido. Sin embargo, si se sospecha meningitis, se deben usar cefalosporinas de tercera o cuarta generación (por ejemplo, cefotaxima, ceftazidima o cefepima si el agente causal es *Pseudomonas spp*) o carbapenem. Carbapenem es la mejor opción para el tratamiento de las cepas de Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), aunque también se puede considerar la cefepima. Infecciones que surgen de Enterobacteriaceae las cepas que producen carbapenemasas se tratan con colistina además de carbapenem, o tigeciclina en dosis altas, o un régimen que contiene aminoglucósidos. Es adecuado utilizar clindamicina, ampicilina más sulbactam o metronidazol para el tratamiento de infecciones por anaerobios; prefiriendo el metronidazol si hay afectación del SNC. Cuando se evalúan las infecciones fúngicas, como la candidiasis invasiva el desoxicolato de anfotericina B es la primera opción para el tratamiento (61). Una terapia alternativa para el tratamiento de infecciones fúngicas sensibles y pacientes sin profilaxis es el fluconazol (62). La anfotericina liposomal o la equinocandina (casposfungina o micafungina) se pueden utilizar en el tratamiento de la candidiasis hepática o esplénica (63)

Factores como el sitio de infección, el germen y la respuesta clínica del paciente determinan la duración del tratamiento. La bacteriemia sin foco de infección acostumbra tratarse durante 7 a 10 días. La duración de la antibioterapia se puede extender hasta 10 o 14 días en neonatos menores de 32 semanas de gestación (64, 65). El tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos también se extiende hasta los 10 a 14 días. La duración del tratamiento en la meningitis por GBS no complicada suele ser hasta 10-14 días, prolongándose en las complicaciones focales. En la meningitis por bacterias gramnegativas, luego de un primer cultivo de LCR negativo el tratamiento se continúa durante 21 días u otras 2 semanas más (66).

CAPÍTULO III

3.1. HIPÓTESIS, VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.1.1. HIPÓTESIS

Existen factores asociados a mortalidad en pacientes con sepsis neonatal tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

3.1.2. VARIABLES

1.1.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Para el desarrollo de la presente investigación, primero se realizó una descripción de las características clínicas y laboratoriales de los pacientes hospitalizados por sepsis neonatal. La cual fue definida si: el recién nacido fue diagnosticado con sepsis neonatal por el médico tratante del area de la unidad de cuidados neonatales del hospital, tomando como criterios para sepsis neonatal: recién nacidos con clínica sugerente de sepsis neonatal anteriormente descrita, la cual fue demostrada por algún método laboratorial descrito también anteriormente o cultivo positivo.

Para conocer los factores asociados con mortalidad se tomaron dos grupos, los cuales luego fueron comparados. El primer grupo fue el de aquellos pacientes con sepsis neonatal que durante su estancia hospitalaria murieron llamandose a este grupo de casos y el control será de aquellos con sepsis que fueron dados de alta.

3.1.2.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIEDADES

• **Variables epidemiológicas**

VARIABLE	CATEGORÍA	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORÍAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	(0) Masculino (1) Femenino	“Masculino” carácter biológico escrito en la historia clínica. “Femenino” carácter biológico escrito en la historia clínica.	Catagórico Dicotómico	Nominal
Edad gestacional estimada del neonato	No aplica	Edad gestacional es el número de semanas entre el primer día del último fecha de menstruación normal de la madre y el día del parto, medida por el pediatra y escrito en la historia clínica.	Numérico discreta	intervalo
Peso al nacimiento	No aplica	Peso tomado al naciminetto del neonato por una personal de salud y escrito en la historia clínica.	Numérico continua	razón
Tipo de parto	Vaginal Cesárea	“Vaginal” recién nacido que atravesó el canal vaginal de la madre. “Cesárea” recién nacido mediante extracción quirúrgica.	Catagórico Dicotómica	Nominal
Sepsis precoz	Si No	“si” recién nacido con diagnóstico de sepsis de inicio antes de las 72 horas “no” recién nacido con diagnóstico de sepsis de inicio después de las 72 horas	Catagórica Dicotómica	Nominal
Sepsis tardía	Si No	“si” recién nacido con diagnóstico de sepsis de inicio después de las 72 horas “no” recién nacido con diagnóstico de sepsis de inicio antes de las 72 horas	Catagórica Dicotómica	Nominal

• **Variables clínicas**

VARIABLE	CATEGORÍA	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORÍAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Temperatura corporal periférica	No aplica	Temperatura es una medida de la capacidad del organismo para generar y eliminar calor, representada en grados celsius (C°) la cual se describe en la historia clínica.	Numérica Continua	Intervalo
Frecuencia respiratoria	No aplica	Frecuencia respiratoria es el número de respiraciones que realiza el neonato en un periodo específico, el cual estará escrito en la historia clínica.	Numérica Continua	Intervalo
frecuencia cardíaca o pulso	No aplica	La frecuencia cardíaca es el número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo, el cual estará escrito en la historia clínica.	Numérica Continua	Intervalo
dificultad respiratoria	(0) Si (1) No	“Sí” recién nacido que desarrolle dificultad respiratoria registrado con score silverman anderson durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” recién nacido que no desarrolle dificultad respiratoria registrado con score silverman anderson durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal
lactancia materna	(0) Si (1) No	“Sí” recién nacido que recibió leche materna durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” recién nacido que no recibió leche materna durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal
distensión abdominal	(0) Si (1) No	“Sí” recién nacido que presentó al examen físico distensión abdominal durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” recién nacido que no presentó distensión abdominal durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal

ictericia	(0) Si (1) No	<p>“Sí” recién nacido que presentó coloración amarillenta en piel y/o mucosas durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p> <p>“No” recién nacido que no presentó coloración amarillenta en piel y/o mucosas durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	Categorico Dicotómica	Nominal
convulsiones	(0) Si (1) No	<p>“Sí” recién nacido que presentó agitación psicomotriz durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p> <p>“No” recién nacido que no presentó agitación psicomotriz durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	Categorico Dicotómica	Nominal
Puntaje APGAR al primer minuto	No aplica	El test de APGAR es un examen realizado por el personal de salud para establecer la respuesta del neonato al proceso del nacimiento al primer minuto, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Discreta
Puntaje APGAR al quinto minuto	No aplica	El test de APGAR es un examen realizado por el personal de salud para establecer la respuesta del neonato al proceso del nacimiento al quinto minuto, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Discreta
Enfermedad congénita asociada	No aplica	Enfermedad que presente el paciente antes del nacimiento, registrado en la historia clínica.	Categorica Politómica	Nominal
Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)	(1) Sí (0) No	<p>“Sí” si el paciente desarrolló SDRA durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p> <p>“No” si el paciente no desarrolló SDRA durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	Categorico Dicotómica	Nominal
Shock séptico	(1) Sí (0) No	<p>“Sí” si el paciente desarrolló Shock séptico durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p> <p>“No” si el paciente no desarrolló Shock séptico durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	Categorico Dicotómica	Nominal

Mortalidad	(0) Falleció (1) Vivo	<p>“Falleció” si el paciente murió durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p> <p>“Vivo” si el paciente sale de alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales con vida luego de completar el tratamiento.</p>	Categorico Dicotómico	Nominal
-------------------	------------------------------	---	------------------------------	---------

• **Variables de laboratorio**

VARIABLE	CATEGORÍA	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORÍAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Recuento de glóbulos blancos al diagnóstico de sepsis	No aplica	Célula de la sangre producida en la médula ósea, forma parte del sistema inmunitario, ayuda a combatir infecciones y enfermedades, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
Recuento total de leucocitos polimorfonucleares (PMN)	No aplica	Tipo de célula inmunitaria que tiene gránulos con enzimas que se liberan durante las infecciones, las reacciones alérgicas y el asma.	Numérica Continua	Razón
Recuento de PMN inmaduros	No aplica	Tipo de célula inmunitaria que presenta un núcleo sin segmentar, su citoplasma contiene enzimas líticas que actúan contra gérmenes extraños.	Numérica Continua	Razón
Relación I:T PMN	No aplica	Relación entre los neutrófilos inmaduros y los totales	Numérica Continua	Razón
Relación I:M PMN	No aplica	Relación entre los neutrófilos inmaduros y los maduros	Numérica Continua	Razón
Recuento de plaquetas al diagnóstico de sepsis	No aplica	Célula de la sangre producida en la médula ósea, interviene en la coagulación de la sangre, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
Recuento de neutrófilos al diagnóstico de sepsis	No aplica	Célula de la sangre producida en la médula ósea, es un tipo de glóbulo blanco que forma parte del sistema de primera respuesta por parte del inmunitario, ayuda a combatir infecciones y enfermedades, registrado en la historia clínica.	Numérica Discreta	Razón

Linfocitos al diagnóstico de sepsis	No aplica	Tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula ósea se encuentra en la sangre y el tejido linfático, ayuda a combatir infecciones y enfermedades, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
Glucosa en sangre al diagnóstico de sepsis	No aplica	La glucosa es un tipo de azúcar. Es la principal fuente de energía del cuerpo, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
LDH al diagnóstico de sepsis.	Normal Elevado	Es un proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), Refleja varios fenómenos como: hemólisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplástica, etc. Registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
PCR al diagnóstico de sepsis.	Normal Elevado	La PCR es una proteína producida por el hígado, la cual se eleva en respuesta inflamatorias producto de injurias o infecciones, registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
Creatinina al diagnóstico de sepsis.	Normal Elevado	La creatinina es un producto metabólico de los músculos, filtrada por el riñón refleja la funcionalidad adecuada de este. Registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
Niveles de transaminasas al diagnóstico de sepsis.	Normal Elevado	Las transaminasas son enzimas catalizadoras, intervienen en la producción de diversos aminoácidos, se producen principalmente en el hígado. por lo que refleja su función. Registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón
Índice de Kirby	No aplica	O también conocido como cociente PaO ₂ /FiO ₂ , el cual mide indirectamente la lesión pulmonar. Registrado en la historia clínica.	Numérica Continua	Razón

Score Rodwell	No aplica	O también conocido como el sistema de puntuación hematológica (HSS), el cual asigna una puntuación de un punto para cada uno de los siete criterios que se encuentran significativamente asociados con la sepsis.	Numérica Continua	Razón
----------------------	-----------	---	----------------------	-------

• Variables relacionadas con el tratamiento				
VARIABLE	CATEGORÍA	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORÍAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Estancia en UCIN	No aplica	Número de días que paciente permaneció en el área de la unidad de cuidados intensivos neonatales hasta su alta o muerte. Registrado en la historia clínica.	Numérica discreta	Intervalo
Tratamiento con Antibióticos	(1) Sí (0) No	“Sí” si el paciente recibió antibióticos durante su hospitalización “No” si el paciente no recibió antibióticos durante su hospitalización	Categorico Dicotómica	Nominal
Recibió tratamiento con Ampicilina al diagnóstico de sepsis	(1) Sí (0) No	“Sí” si el paciente recibió ampicilina durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” si el paciente no recibió ampicilina durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal
Recibió tratamiento con Gentamicina al diagnóstico de sepsis	(1) Sí (0) No	“Sí” si el paciente recibió gentamicina durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” si el paciente no recibió gentamicina durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal
Recibió tratamiento con Cefotaxima al diagnóstico de sepsis	(1) Sí (0) No	“Sí” si el paciente recibió cefotaxima durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” si el paciente no recibió cefotaxima durante su hospitalización	Categorico Dicotómica	Nominal

		en la unidad de cuidados intensivos neonatales.		
Recibió tratamiento con Imipenem/meropenem al diagnóstico de sepsis	(1) Sí (0) No	“Sí” si el paciente recibió imipenem/meropenem durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” si el paciente no recibió imipenem/meropenem durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal
Recibió tratamiento con vancomicina al diagnóstico de sepsis	(1) Sí (0) No	“Sí” si el paciente recibió vancomicina durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” si el paciente no recibió vancomicina durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal
Recibió tratamiento con Fluconazol al diagnóstico de sepsis	(0) No (1) Sí	“Sí” si el paciente recibió fluconazol durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. “No” si el paciente no recibió fluconazol durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Categorico Dicotómica	Nominal

CAPÍTULO IV

4.1. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

4.1.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, la variable resultado fue muerte, con esta se distribuyó los expuestos y no expuestos.

4.1.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

- Realizado en el Hospital II-1 Hipólito Unanue en la ciudad de Tacna, ubicado en el Cercado de Tacna, Av. 2 de mayo. Cuenta con los servicios

de emergencia, cirugía, medicina, SERCIQUEM y pediatría, el cual tiene un área de neonatología en el tercer piso del hospital.

4.1.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

4.1.3.1. Población

El universo total del presente trabajo estuvo compuesto por todos aquellos pacientes admitidos con diagnóstico de sepsis neonatal (definido previamente) en la unidad de cuidados intensivos neonatales Hospital Hipólito Unanue de Tacna en la fecha enero 2014 a abril 2022.

4.1.3.2. MUESTRA

Para el cálculo de tamaño de muestra empleamos el estudio de Bekele, T. et al. (7), donde la variable independiente (exposición) fue la edad gestacional < 37 y el resultado la muerte. En su estudio, el 60% de los pacientes con edad gestacional < 37 semanas fallecieron durante el seguimiento, en comparación con el 40% de mortalidad en aquellos con edad ≥ 37 semanas. Asimismo, se reportó una relación no expuestos/expuestos de 2.98 (164/55). Con estos parámetros, a un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. Calculamos un tamaño de muestra de 282 (71 casos expuestos y 211 no expuestos).

4.1.3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Neonatos atendidos en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, a los que se les diagnosticó con sepsis neonatal definido por: recién nacidos que fueron diagnosticados con sepsis neonatal por el médico tratante y fallecieron (registrados como muerte relacionada con sepsis por el médico tratante). Teniendo como criterios para sepsis neonatal entonces: recién nacidos en presencia de una o más de las características clínicas IMNCI (Manejo Integrado de Enfermedades Neonatales e Infantiles) usadas por Bekele et al en su estudio "Predictors of mortality among neonates hospitalized with neonatal sepsis: a case control study from southern Ethiopia" definiendo sepsis como la presencia de >1 de las siguientes características, fiebre (Temperatura > 38 °C) o hipotermia (Temperatura < 36 °C),

respiración rápida (> 60 respiraciones por minuto), tiraje torácico severo, mala alimentación, convulsión, letárgico o inconsciente, junto con dos de los criterios hematológicos; recuento total de leucocitos < 5000 o $> 12\ 000$ células/ m^3 , recuento absoluto de neutrófilos < 1500 células/ mm^3 o > 7500 cel/ mm^3 , velocidad de sedimentación globular (VSG) $> 15/1$ h y recuento de plaquetas < 150 o > 440 cel/ mm^3 para sepsis tardía y para sepsis temprana los criterios de rodwell (7).

4.1.3.2.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Neonatos que durante la ejecución del estudio continuaban hospitalizados.
- Neonatos que no cumplan con los criterios de sepsis neonatal previamente definida.
- Historias clínicas de neonatos a los que les falte información de más de 3 variables de interés para la investigación.

4.1.4 TÉCNICA Y FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.4.1. TÉCNICA

La técnica de recolección de datos fue en una fecha dada, mediante una ficha realizada por el investigador, en la cual se dispuso de la información de las historias clínicas de los años 2014 a 2022 en todas aquellas historias clínicas registradas con diagnóstico de sepsis neonatal. Siendo incluido en los **anexos #01**.

4.4.2. INSTRUMENTOS

Se hizo empleo de una ficha de recolección para poder llenar datos de las historias clínicas que tengan el diagnóstico de sepsis neonatal, manteniendo la identidad de los sujetos de estudio en anonimato siempre, se distribuyó de la siguiente manera: Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y del tratamiento.

CAPÍTULO V

5.1. PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS

5.1.1. PROCEDIMIENTO DE RECOJO DE DATOS

Para la ejecución de la investigación primero se solicitó aprobación del comité de ética posterior a ello se solicitó aprobación del departamento de Pediatría- Unidad cuidados intensivos neonatales del HHUT. Además se solicitó permiso al área de archivo del Hospital, área donde se encuentran las historias clínicas en físico, luego de ello se realizó la recolección de datos.

5.1.2. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Después de la recolección de datos se hizo uso de Microsoft Excel versión 2018 programa para Mac, en el cual se construyó la base de datos con el propósito del adecuado procesamiento de dichos datos. Esta base de datos se usó para hacer el análisis estadístico de las variables, para el cual se usó el programa estadístico STATA v.17.

5.1.2. 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para la estadística descriptiva se utilizó frecuencias, porcentajes, usando medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

5.1.2. 2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La comparación de proporciones entre las variables categóricas se describieron en frecuencias absolutas y porcentajes; se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas. Para el análisis bivariado entre la variable resultado (mortalidad) y las variables categóricas se utilizó la prueba estadística chi² o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se utilizó la prueba estadística U de Mann-Whitney para las variables numéricas ya que todas las variables presentaron una distribución asimétrica.

Para determinar los predictores de muerte en pacientes con sepsis neonatal, utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox. Se determinaron las razones de riesgo crudas (cHR) y ajustadas (aHR). Sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Debido a que teníamos un pequeño número de eventos (muerte=53), llevamos a cabo dos modelos de regresión proporcional de Cox para reducir el

sobreajuste entre las variables. El primer modelo utilizó variables de laboratorio clínicamente relevantes (edad gestacional, plaquetas, leucocitos, índice de inmadurez total (TII), glucosa, creatinina, pH, presión de O₂ y PaO₂/FiO₂), y el segundo modelo utilizó las características clínicas más relevantes (edad gestacional, peso al nacer, APGAR al minuto, APGAR a los 5 minutos, uso de catéter venoso central, lactancia materna, ventilación mecánica invasiva (VMI), presencia de shock, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), residuos de Schoenfeld.

5.1.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó siguiendo las pautas internacionales de ética en investigación de la declaración de Helsinki. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la FACSA de la UPT (098-FACSA-UI) y por el comité de ética del HHUT (25-CIÉI-2022).. El personal trabajador del hospital fue informado de la importancia del estudio para la obtención de las historias clínicas exactas y correctas. La confidencialidad de la identidad de los pacientes fue guardada por medio de códigos procesados en máquina, siendo entonces recolectados de forma anónima también. Los resultados obtenidos tuvieron el fin netamente científico y se veló por la confidencialidad de estos y de los participantes del proyecto de investigación. El autor encargado del presente proyecto de investigación y la recolección de datos cuenta con el curso de “Conducta responsable en investigación”, el cual brinda educación ética en investigación a los miembros de la comunidad investigadora, para protección de los sujetos.

5.1 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2014-2022), se evaluaron a un total de 310 neonatos, de los cuales fueron excluidos 22 (por falta de datos en las historias clínicas). En total se analizó 288 neonatos con sepsis, el diagrama de flujo de la población de estudio se muestra en la **Figura 1**.

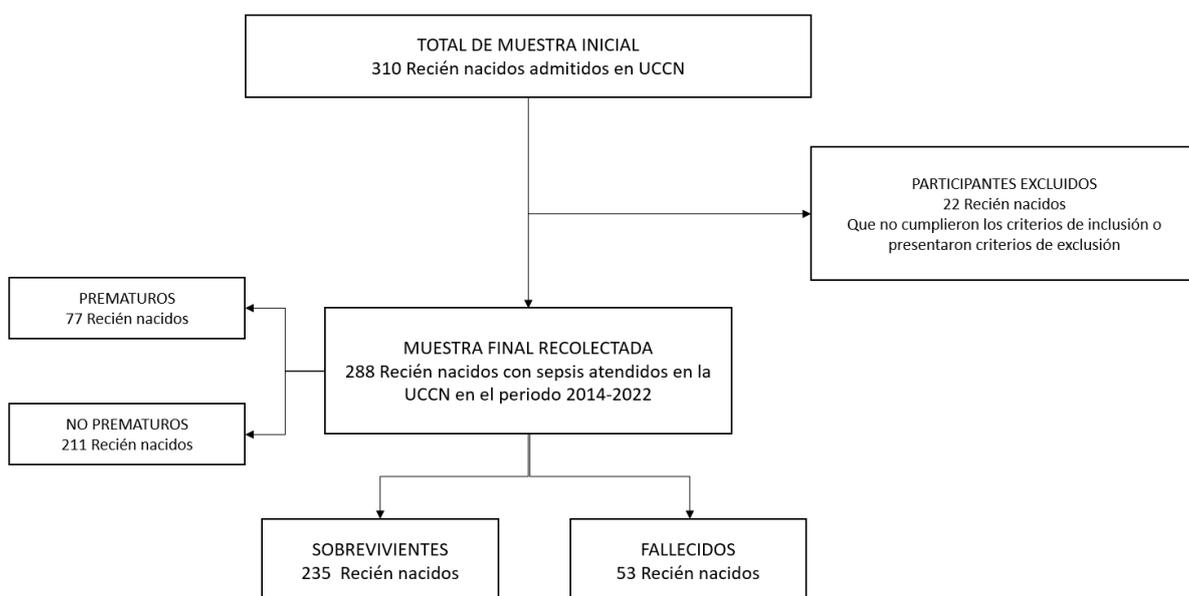


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de muestras.

5.1.2 Características de la población

Del total de la muestra final evaluada, la mayoría fueron varones (50,35%), la mediana de la edad gestacional fue de 39 semanas y de peso al nacer 3270 gramos. La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes fue de siete días (RIC: 6-14). De los recién nacidos ingresados por sepsis a UCIN, su estancia hospitalaria en promedio fue de 7 días. El 35,42% presentó ictericia, el 29,51% dificultad respiratoria, 223 (77,43%) neonatos presentaron sepsis precoz y 35 (12,5%) shock séptico. En cuanto al tipo de alimentación, el 57,64% recibió lactancia materna (**Tabla 1**).

La mortalidad durante la hospitalización fue del 18,40%, con una tasa de mortalidad de 1.5 muertes por 100 personas/días de riesgo. Durante la

hospitalización las complicaciones más comunes en los no sobrevivientes fueron, síndrome de distress respiratorio, falla renal aguda y shock séptico, asimismo el tratamiento antibiótico más común fueron ampicilina y aminoglucósidos, por otro lado la mediana de APGAR al 1° y 5° minuto del nacimiento fu de 8 (RIC: 6-9) Y 9 (RIC: 7-9) respectivamente. Finalmente 57.64% de neonatos recibieron lactancia materna exclusiva.

Tabla 1. Características clínicas y comparación entre supervivientes y no supervivientes con sepsis neonatal.

Variables	Total (n=288)	No muertos (n=235)	Muerto (n=53)	Valor p
Género				0.689 ^a
- Varón	145 (50.35)	117 (80.69)	28 (19.35)	
- Mujer	143 (49.65)	118 (82.52)	25 (17.48)	
Edad gestacional (semanas)*	39 (35-39)	39 (38-40)	30 (27-34)	<0.001 ^b
Peso al nacimiento (gramos)*	3270 (2325-3685)	3430 (2970-3820)	1160 (890-1890)	<0.001 ^b
Tipo de parto				0.981 ^a
- Vaginal	130 (45.14)	106 (80.54)	24 (18.46)	
- Cesárea	158 (54.86)	129 (81.65)	29 (18.35)	
Motivo de cesárea				0.510 ^a
- Patología fetal	101 (63.92)	84 (83.17)	17 (16.83)	
- Patología materna	57 (36.08)	45 (78.95)	12 (21.05)	
Atención hospitalaria				0.554 ^a
- No	34 (11.81)	29 (85.29)	5 (14.71)	
- Si	254 (88.19)	206 (81.1)	48 (18.9)	
Tiempo hospitalizado (días)*	7 (6-14)	8 (6-14)	6 (3-12)	<0.001 ^b
Tiempo en UCIN (días)*	7 (5-13)	7 (5-13)	6 (3-12)	<0.004 ^b
Uso de ventilación mecánico				<0.001 ^a
- No	206 (71.53)	201 (97.57)	5 (2.43)	
- Si	82 (28.47)	34 (41.46)	48 (58.54)	
Catéter venoso central				0.999 ^c
- No	283 (98.26)	231 (81.63)	52 (18.37)	
- Si	5 (1.74)	4 (80.00)	1 (20.00)	

Catéter umbilical venoso				<0.001^a
- No	237 (82.29)	217 (91.56)	20 (8.44)	
- Si	51 (17.71)	18 (35.29)	33 (64.71)	
Catéter umbilical arterial				<0.001^a
- No	278 (96.53)	234 (84.17)	44 (15.83)	
- Si	10 (3.47)	1 (10.00)	9 (90.00)	
Punción lumbar				0.999 ^c
- No	276 (95.83)	225 (81.52)	51 (18.48)	
- Si	12 (4.17)	10 (83.33)	2 (16.67)	
Puntaje APGAR al 1 minuto*	8 (6-9)	9(7-9)	5(3-8)	<0.001^b
Puntaje APGAR al 5 minuto*	9 (8-9)	9 (9-9)	7 (6-9)	<0.001^b
Puntaje APGAR al 10 minuto*	9 (7-9)	8 (8-9)	8 (6-8)	0.185 ^b
Enfermedad Congénita				0.001^a
- No	244 (84.72)	207 (84.84)	37 (15.16)	
- Si	44 (15.28)	28 (63.64)	16 (36.36)	
Tipo de enfermedad Congénita				0.295 ^c
- Malformaciones fetales	27 (61.36)	19 (70.37)	8 (29.63)	
- Enfermedad genética	8 (18.18)	3 (37.50)	5 (62.50)	
- Infecciones fetales	8 (18.18)	5 (62.50)	3 (37.50)	
- Complicación neonatal	1 (2.27)	1 (100)	0 (0)	
Lactancia Materna				0.162 ^a
- No	122 (42.36)	95 (77.87)	27 (22.13)	
- Si	166 (57.64)	140 (84.34)	26 (15.66)	
Formula Maternizada				<0.001^a
- No	108 (37.5)	61 (56.48)	47 (43.52)	
- Si	180 (62.5)	174 (96.67)	6 (3.33)	
Nutrición parenteral				0.184 ^c
- No	287 (99.65)	235 (81.88)	52 (18.12)	
- Si	1 (100.00)	0 (0)	1 (100.00)	
Sepsis temprana				0.706 ^a
- No	65 (22.57)	52(80.00)	13 (20.00)	

- Si	223 (77.43)	183 (82.06)	40 (17.94)	
Sepsis tardía				0.773 ^c
- No	227 (78.82)	186 (81.94)	41 (18.06)	
- Si	61 (21.18)	49 (80.33)	12 (19.67)	
Shock séptico				<0.001^a
- No	253 (87.85)	231 (91.30)	22 (8.70)	
- Si	35 (12.15)	4 (11.43)	31 (88.57)	
Dificultad respiratoria				<0.001^a
- No	200 (69.44)	191 (95.5)	9 (4.50)	
- Si	88 (30.56)	44 (50.00)	44 (50.00)	
Falla multiorgánica				<0.001^a
- No	278 (96.53)	235 (84.53)	43 (15.47)	
- Si	10 (3.47)	0 (0.00)	10 (100.00)	
Ictericia				0.478 ^a
- No	186 (64.58)	154 (82.80)	32 (17.20)	
- Si	102 (35.42)	81 (79.41)	21 (20.59)	
Síndrome de distrés respiratorio				<0.001^a
- No	203 (70.49)	197 (97.04)	6 (2.96)	
- Si	85 (29.51)	38 (44.71)	47 (55.29)	
Falla renal Aguda				0.012^c
- No	282 (97.92)	233 (82.62)	49 (17.38)	
- Si	6 (2.08)	2 (33.33)	4 (66.67)	
Convulsiones				0.218 ^c
- No	279 (96.88)	229 (82.08)	50 (17.92)	
- Si	9 (3.13)	6 (66.67)	3 (33.33)	
Temperatura (°C)*	36.6 (36.4-36.9)	36.7 (36.4-37)	36.2 (35.1-36.6)	<0.001^b
Frecuencia respiratoria (rpm)*	55 (50-60)	54 (48-60)	60 (52-66)	0.003^b
Frecuencia cardíaca (lpm)*	136.5 (126-150)	135(126-146)	146 (132-159)	0.001^b
Saturación de Oxígeno (%)*	96 (93-98)	96 (94-98)	93 (87-97)	<0.001^b
Pérdida de peso (gramos)*	125 (70-200)	130 (70-217.5)	90 (30-150)	0.023^b
Gana peso (gramos)*	90 (40-290)	90 (40-295)	70 (20-100)	0.361 ^b

*Mediana y rango intercuartílico ^aPrueba estadística Chi2 ^bPrueba estadística U de Mann-Whitney ^cPrueba estadística exacta de Fisher

5.1.3. Análisis bivariado según la mortalidad en la población de estudio

Durante la estancia hospitalaria se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en los resultados de laboratorio y manejo de los pacientes con sepsis neonatal. Los niveles de hemoglobina, hematíes y plaquetas fueron menores en el grupo de pacientes que fallecieron. También se observó que los niveles de glucemia, ALT y creatinina eran más altos en los pacientes que fallecieron. De los hemocultivos tomados, solo el 9,03% fueron positivos, siendo *Klebsiella Pneumoniae* BLEE el germen más aislado. La transfusión de paquetes globulares, surfactantes pulmonares exógenos y anticonvulsivantes fue más significativa en los sobrevivientes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características laboratoriales, de tratamiento y comparación de los pacientes supervivientes y no supervivientes con sepsis neonatal.

VARIABLES	Total (n=288)	No muertos (n=235)	Muertos (n=53)	Valor p
Hemocultivo				0.796 ^a
- Negativo	262 (90.97)	213 (81.30)	49 (18.70)	
- Positivo	26 (9.03)	22 (84.62)	4 (15.38)	
Germen aislado				0.813 ^b
- <i>Klebsiella Pneumoniae</i> (BLEE)	16 (61.54)	12 (75.00)	4 (25.00)	
- <i>Stafilococcus coagulase negativo</i>	5 (19.23)	5 (100.00)	0 (0.00)	
- <i>Eschehariche Coli</i> (BLEE)	3 (11.54)	3 (100.00)	0 (0.00)	
- <i>Enterobacter cloacae</i>	2 (7.69)	2 (100.00)	0 (0.00)	
Leucocitos (cells/mm3)*	17400 (12790-22600)	17600 (13300-22400)	14380 (8200-25000)	0.157 ^b
Plaquetas (cells x 10³/L)*	200000 (149000-269000)	209000 (164000-272000)	145000 (96000-230000)	<0.001^b

Neutrófilos totales (cells/mm3)*	11704 (7592-16776)	12109 (8052-16605)	9,310 (4488-17250)	0.073 ^b
Abastoados totales (cells/mm3)*	0 (0-318)	0 (0-268)	0 (0-453)	0.253 ^b
Índice inmaduros totales (IIT)*	0 (0-0.02)	0 (0-0.02)	0 (0-0.02)	0.185 ^b
Hemoglobina (g/dL)*	16.6 (14.3-18.9)	16.90 (14.9-18.9)	15.3 (12.5-18.9)	0.019^b
Hematocrito (%)*	49.75 (42.9-56)	50 (44-56)	47 (38.3-55.7)	0.028^b
Amplitud de distribución eritrocitaria (%)*	15.3 (14.6-16.2)	15.3 (14.6-15.9)	16.2 (14.6-16.7)	0.550 ^b
Álbúmina (g/dL) *	3.68 (2.77-4.5)	3.75 (1.39-4.16)	4.17 (3.16-5.52)	0.219 ^b
Glucosa (mg/dL) *	71.9 (57.6-98.65)	69 (57.2-88.3)	101 (63-187)	0.001^b
Deshidrogenasa láctica (U/L)*	1280 (462-1966)	951 (462-1966)	1468 (811.5-2705.5)	0.685 ^b
Proteína C reactiva (mg/dL)*	24.70 (14.05-57)	24.89 (14.2-46.6)	22 (12.5-65.6)	0.992 ^b
Creatinina (mg/dL)*	0.97 (0.7-1.18)	0.91 (0.69-1.09)	1.21(0.96-1.4)	<0.001^b
TGO (U/L)*	63 (38-133)	71.8 (37-133)	62 (44.15-149)	0.999 ^b
TGP (U/L)*	17.5 (8-72)	22.5 (12-153)	8.5 (6-24.5)	0.029^b
Cpk-mb (U/L)*	75.93 (25-237)	115 (32.7-262)	24 (12-25)	0.054 ^b
Fosfatasa Alcalina (U/L)*	254.5 (189-342)	260.5 (213-446)	220.5 (174-260.5)	0.308 ^b
Lactato (mmol/L)*	2.8 (2-4.8)	2.76 (2-4.5)	2.8 (2.2-6.1)	0.789 ^b
Sodio (mmol/L)*	136 (130-142)	137.5 (131.8-143)	134.5 (123.5-138)	0.024^b
Potasio (mmol/L)*	4.3 (3.76-5.01)	4.3 (3.83-4.9)	4.25 (3.35-5.65)	0.908 ^b
Cloro (mmol/L)*	101 (96-107)	102 (97-107)	100.5 (95-106)	0.271 ^b
Bicarbonato (mmol/L)*	17.4 (13.5-20.1)	18.65(15.5-20.85)	14.7 (12-17.5)	0.006^b
pH*	7.28 (7.16-7.37)	7.34 (7.25-7.41)	7.19 (7.01-7.27)	<0.001^b
Presión de CO2 (mmHg)*	35.2 (27-47.6)	32.8 (24.9-41.4)	46.2 (33.1-59.5)	0.002^b
Presión de O2 (mmHg)*	64 (46-98)	61 (45-98)	64 (50.5-96.5)	0.671 ^b
Aporte de FiO2 (%)*	25 (21-50)	21 (21-30)	40 (30-70)	<0.001^b
PaFiO2*	214.28 (151.42-323.80)	223.80 (171.42-432.38)	177.32 (91.44-265.71)	0.004^b
Uso de oxacilina				0.999 ^c
- No	264 (91.67)	215 (81.44)	49 (18.56)	
- Si	24 (8.33)	20 (83.33)	4 (16.67)	
Uso de ampicilina				0.999 ^c

- No	17 (5.90)	14 (82.35)	3 (17.65)	
- Si	271 (94.10)	221 (81.55)	50 (18.45)	
Uso de aminoglucósidos				0.778^c
- No	23 (7.99)	20 (86.96)	3 (13.04)	
- Si	265 (92.01)	215 (81.13)	50 (18.87)	
Uso de cefotaxima				0.013^a
- No	248 (86.11)	208 (83.87)	40 (16.13)	
- Si	40 (13.89)	27 (67.50)	13 (32.50)	
Uso de ceftazidima				0.744^c
- No	273 (94.79)	223 (81.68)	50 (18.32)	
- Si	15 (5.21)	12 (80.00)	3 (20.00)	
Uso de imipenem / meropenem				<0.001^a
- No	223 (77.43)	202 (90.58)	21 (9.42)	
- Si	65 (22.57)	33 (50.77)	32 (49.23)	
Uso de vancomicina				<0.001^a
- No	217 (75.35)	198 (91.24)	19 (8.76)	
- Si	71 (24.65)	37 (52.11)	34 (47.89)	
Uso de metronidazol				0.040^c
- No	280 (97.22)	231 (82.50)	49 (17.50)	
- Si	8 (2.78)	4 (50.00)	4 (50.00)	
Uso de clindamicina				0.316^c
- No	282 (99.30)	234 (83.98)	48 (17.02)	
- Si	2 (0.70)	1 (50.00)	1 (50.00)	
Uso de fluconazol				<0.001^c
- No	274 (95.14)	230 (83.94)	44 (16.06)	
- Si	14 (4.86)	5 (35.71)	9 (64.29)	
Uso de anfotericina B				0.459^c
- No	284 (98.95)	232 (81.69)	52 (18.31)	
- Si	3 (1.05)	2 (66.67)	1 (33.33)	
Uso de vasopresores				<0.001^a
- No	258 (89.58)	228 (88.37)	30 (11.63)	

- Si	30 (10.42)	7 (23.33)	23 (76.67)	
Uso de corticoides				0.063^c
- No	279 (96.88)	230 (82.44)	49 (17.56)	
- Si	9 (3.13)	5 (55.56)	4 (44.44)	
Uso de diuréticos				<0.001^a
- No	251 (87.15)	217 (86.45)	34 (13.55)	
- Si	37 (12.85)	18 (48.65)	19 (51.35)	
Uso de surfactante pulmonar bovino				<0.001^a
- No	244 (84.72)	218 (89.34)	26 (10.66)	
- Si	44 (15.28)	17 (38.64)	27 (61.36)	
Uso de fototerapia				<0.001^a
- No	182 (63.19)	162 (89.01)	20 (10.99)	
- Si	106 (36.81)	73 (68.87)	33 (31.13)	
Transfusión				<0.001^c
- No	264 (91.67)	226 (85.61)	38 (14.39)	
- Si	24 (8.33)	9 (37.50)	15 (62.50)	
Uso de Anticonvulsivos				0.011^c
- No	269 (93.40)	224 (83.77)	45 (16.73)	
- Si	19 (6.60)	11 (57.89)	8 (42.11)	
Uso de antipiréticos				0.999^c
- No	283 (98.26)	231 (81.63)	52 (18.37)	
- Si	5 (1.74)	4 (80.00)	1 (20.00)	

*Mediana y rango intercuartílico ^aPrueba estadística Chi2 ^bPrueba estadística U de Mann-Whitney ^cPrueba estadística exacta de Fisher

5.1.4. Predictores de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal

En el análisis de regresión cruda de Cox, la edad gestacional se asoció con mayor riesgo de mortalidad (cHR=19,95; IC 95%: 7,85-50,69). El análisis multivariante incluyó exámenes de laboratorio como leucocitosis, plaquetas, índice IT, glucosa, creatinina, pH, PCO₂, PaFiO₂ y edad gestacional. La edad

gestacional se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (aHR=17,38; IC 95%: 1,95-155,17). Asimismo, valores bajos de plaquetas < 150 000 (HRa= 4,15; IC 95%: 1,39-12,42) y niveles elevados de creatinina > 1,10 mg/dl (HRa= 2,91; IC 95%: 1,06-7,99) se asociaron con mayor mortalidad hospitalaria (**Tabla 3**).

Tabla 3. Regresión de Cox para hallar los factores predictores de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal.

Variable	HRc (95% CI)	Valor p	HRa (95% CI)	Valor p
Edad gestacional*				
- Recién nacido a término (>37)	Ref		Ref	
- Recién nacido pre término (<37)	19.95 (7.85-50.69)	<0.001	13.92 (1.71-113.51)	0.014
Leucocitos (cells/mm3)*				
- Normal (<12000)	Ref		Ref	
- Leucocitosis (>12000)	0.39 (0.22-0.67)	0.001	0.58 (0.21-1.60)	0.298
Plaquetas (cells x 10³/L)*				
- Normal (>150000)	Ref		Ref	
- Recuento bajo (<150000)	2.53 (1.47-4.37)	0.001	3.64 (1.22-10.88)	0.021
Índice inmaduros totales (IIT)*				
- Normal (<0.12)	Ref		Ref	
- Elevado (>0.12)	6.86 (2.12-22.16)	0.001	2.74 (0.28-26.46)	0.382
Glucosa (mg/dL) *				
- Normal (<150)	Ref		Ref	
- Elevado (>150)	4.01 (2.17-7.42)	<0.001	0.59 (0.17-2.03)	0.411
Creatinina (mg/dL)*				
- Normal (<1.1)	Ref		Ref	
- Elevado (>1.1)	3.86 (1.94-7.68)	<0.001	3.03 (1.09-8.45)	0.034
pH*				
- Normal (>7.35)	Ref		Ref	

- Bajo (<7.35)	3.24 (1.13-9.26)	0.028	2.36 (0.44-12.61)	0.315
Presión de CO2 (mmHg)*				
- Normal (<45)	Ref		Ref	
- Elevado (>45)	2.11 (1.05-4.24)	0.035	0.99 (0.34-2.90)	0.985
Índice de Kirby (PaO2/FiO2)*				
- Normal >400	Ref		Ref	
- SDRA <400	9.86 (1.34-72.60)	0.025	2.83 (0.32-25.29)	0.352

cHR: crude Hazard ratio, aHR: adjusted Hazard ratio, PaO2/FiO2: fraction between arterial oxygen pressure over the inspired fraction of oxygen, Ref: grupo de referencia. La proporcionalidad del modelo multivariante tuvo un valor de $p = 0,4029$.

El análisis multivariado también incluyó variables clínicas como edad gestacional, peso al nacer, APGAR al 1 y 5 minutos, shock séptico, SDRA, uso de VMI, CVC y lactancia materna exclusiva. El uso de ventilador mecánico invasivo (HRa=19,22; IC 95%: 7,58-48,74) y shock séptico (HRa=11,47; IC 95%: 6,63-19,85) se asociaron con mayor mortalidad hospitalaria en el análisis ajustado. Por otro lado, la lactancia materna exclusiva se asoció con mayor probabilidad de supervivencia que las pacientes que no la utilizaban (HRa= 0,26; IC 95%: 0,13-0,49) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Regresión de Cox para encontrar predictores clínicos de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal.

Variable	HRc (95% CI)	Valor p	HRa (95% CI)	Valor p
Edad gestacional*				
- Recién nacido a término (>37)	Ref		Ref	
- Recién nacido pre término (<37)	19.95 (7.85-50.69)	<0.001	2.09 (0.42-10.49)	0.368
Leucocitos (cells/mm3)*				
- Normal (>2500 gramos)	Ref		Ref	
- Bajo peso al nacer (<2500 gramos)	15.37 (6.49-36.37)	<0.001	1.84 (0.46-7.35)	0.390
APGAR al primer minuto				

- Normal	Ref		Ref	
- Moderado	4.45 (2.33-8.47)	<0.001	0.74 (0.35-1.56)	0.432
- Bajo	3.47 (1.72-6.99)	<0.001	0.50 (0.18-1.42)	0.193
APGAR al quinto minuto				
- Normal	Ref		Ref	
- Moderado	3.30 (1.85-5.87)	<0.001	3.20 (1.36-7.50)	0.007
- Bajo	1.89 (0.25-14.09)	0.533	0.57 (0.06-5.65)	0.634
Shock séptico				
- No	Ref		Ref	
- Si	11.47 (6.63-19.85)	<0.001	4.57 (2.31-9.05)	<0.001
SDRA				
- Normal (<1.1)	Ref		Ref	
- Elevado (>1.1)	14.40 (6.09-34.03)	<0.001	1.42 (0.44-4.59)	0.559
Uso de VMI				
- No	Ref		Ref	
- Si	19.22 (7.58-48.74)	<0.001	5.06 (1.65-15.49)	0.005
Uso de CVC				
- No	Ref		Ref	
- Si	0.41 (0.08-4.30)	0.604	0.98 (0.11-8.84)	0.984
Uso de lactancia materna exclusiva				
- No	Ref		Ref	
- Si	0.47 (0.27-0.82)	0.008	0.26 (0.13-0.49)	<0.001

HRc: Hazard ratio crudo, HRa: Hazard ratio ajustado, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, VMI: ventilador mecánico invasivo, CVC: catéter venoso central, Ref: grupo de referencia. La proporcionalidad del modelo multivariante tuvo un valor de $p = 0,3088$.

5.1.5. Supervivencia estimada por las curvas de Kaplan-Meier

Los pacientes con sepsis neonatal que no presentaron edad gestacional < 37 semanas, desarrollaron shock séptico, uso de VMI, trombocitopenia y creatinina elevada al diagnóstico presentaron mejor curva de supervivencia. El uso de lactancia materna exclusiva en pacientes con sepsis neonatal se asoció con una supervivencia más notable, siendo la diferencia estadísticamente significativa (**Figura 2**).

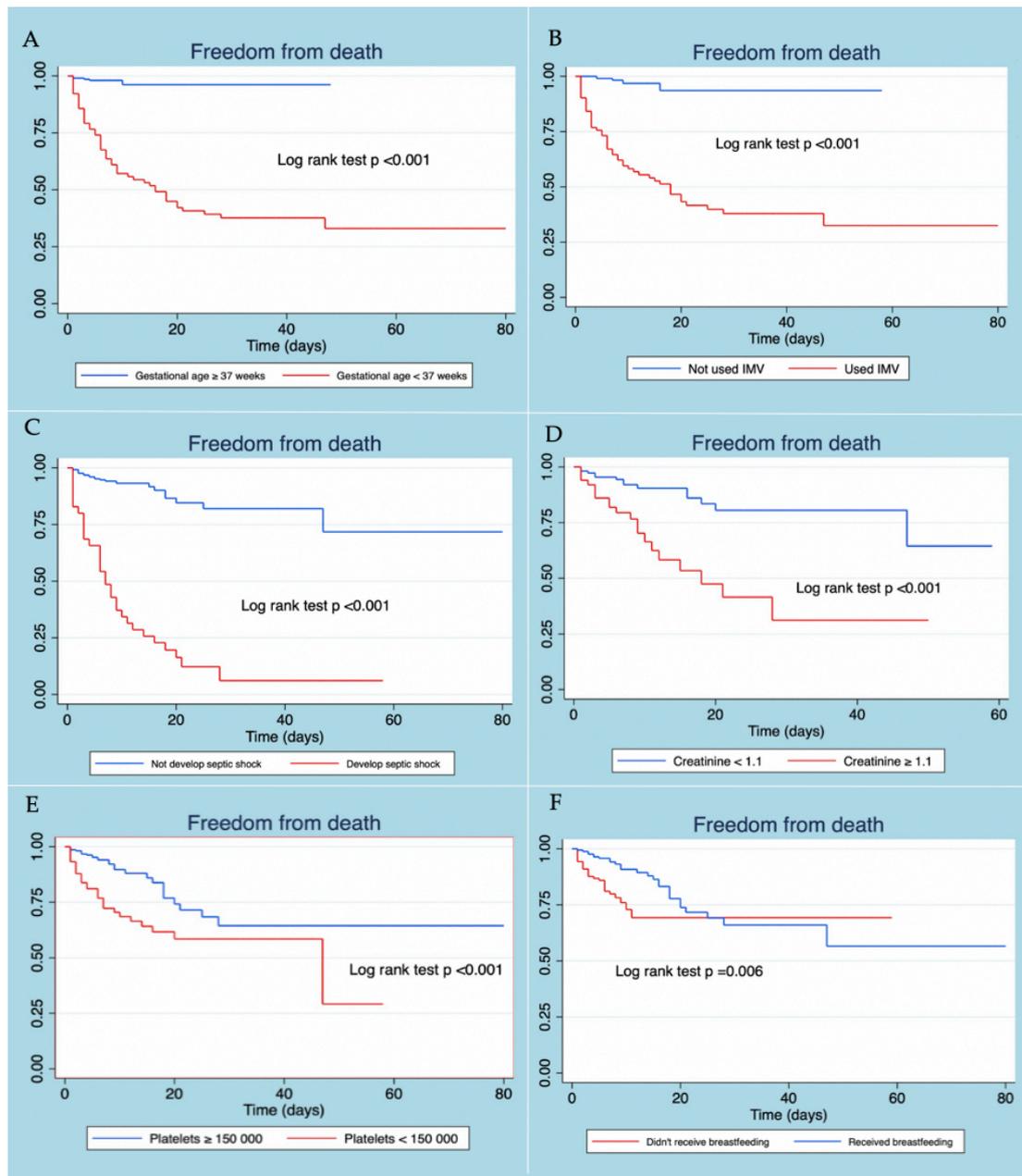


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según edad gestacional (A), uso de VMI (B), shock séptico desarrollado (C), nivel de creatinina (D), nivel de plaquetas (E) y lactancia materna recibida (F).

5.2 DISCUSIÓN

5.2.1. Mortalidad neonatal

En este estudio de cohorte retrospectivo, encontramos una alta tasa de mortalidad debida a sepsis neonatal y una muy baja tasa de hemocultivos positivos, siendo todos los pacientes sometidos a toma de hemocultivos previo a inicio de antibioticoterapia empírica. La bacteria aislada más común fue *Klebsiella Pneumoniae* BLEE. Los predictores de mortalidad en neonatos con sepsis fueron, la edad gestacional menor a 37 semanas, la trombocitopenia y niveles de creatinina elevados.

La tasa de mortalidad debida a sepsis neonatal fue de 18,40% en nuestro estudio. Esto es comparable a otros estudios como los realizados en hospitales de Etiopía que reportan una tasa de mortalidad de entre 18,6% a 25,5% (67-69), Cameroon (15.7%) (70) y el sur Nigeria oriental (19,4%)(71). Esta similitud en la mortalidad neonatal se podría deber a diversos factores, como mayores tasas de natalidad, partos no institucionales, recursos laboratoriales limitados, como el no contar con hemograma completo y reactantes de fase aguda por emergencia. Por el contrario nuestra tasa de mortalidad fue superior a la reportada en Estados Unidos (<11%)(72,73), el Sur de Eritrea (<6,5%)(74), Qatar (<6,5%)(75) y Portugal (<5,7%)(76). Esto probablemente sea porque en países o ciudades desarrollados las afecciones no prevenibles, como anomalías congénitas, son el principal factor de riesgo para muerte por sepsis neonatal, mientras que en países en vías de desarrollo los recién nacidos mueren por afecciones prevenibles como prematuridad y shock séptico, siendo esto de gran impacto en la muerte neonatal (77).

5.2.2. Predictores de mortalidad neonatal

La prematuridad y el bajo peso al nacer se asocian con mayor riesgo de sepsis neonatal (78). En nuestro estudio identificamos que además de ser un factor de riesgo de sepsis, es un factor de riesgo de mortalidad, encontrando que aquellos pacientes sépticos ingresados a la UCIN con una edad gestacional menor a 37 semanas, presentaron 13.92 veces más riesgo de muerte que aquellos que nacieron después. Este resultado concuerda con lo informado en otros estudios, que le atribuyen a la prematuridad hasta 4,6 veces más riesgo de muerte (7, 67,

79). Además, nuestro estudio informa que la mayoría de los recién nacidos con sepsis mueren en la primera semana de vida. Desde el punto de vista inmunológico, probablemente se deba a que los recién nacidos con sepsis cuando son prematuros tienen mayor probabilidad de complicaciones por la adaptación a la vida extrauterina y la inmadurez de su sistema inmunológico (79).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de PCR en los neonatos no sobrevivientes con sepsis de los sobrevivientes, sabemos que la PCR es un marcador de inflamación presente en la sepsis neonatal (49). Aunque se ha tratado de buscar asociación de este biomarcador con la gravedad y muerte en sepsis, estudios recientes describen que este biomarcador proporciona información muy limitada sobre la gravedad de la sepsis neonatal y el riesgo de muerte tanto para sepsis temprana como para la de inicio tardío (80-82).

Encontramos que aquellos bebés con sepsis neonatal que desarrollaron shock séptico tenían un riesgo significativo de muerte en relación con los bebés que no lo hicieron. El shock séptico es la fase en la que las anomalías del metabolismo celular y circulatorio son lo suficientemente complejas como para causar disfunción cardiovascular y se asocia con una alta mortalidad hospitalaria (8, 83, 84). La alta tasa de mortalidad en pacientes que desarrollaron shock séptico se debe a que estos pacientes se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad; además, la baja inmunidad de los recién nacidos podría ser un factor determinante en la mortalidad. El reconocimiento temprano de esta complicación es esencial, aunque su identificación puede ser complicada ya que puede superponerse con cambios fisiológicos en el nacimiento (85). Estudios recientes reportan que el establecimiento de tratamiento antibiótico dentro de las primeras horas, especialmente dentro de la primera hora, para la sepsis de origen bacteriano resulta ser una medida que podría reducir significativamente la mortalidad en estos pacientes (83, 86, 87).

La trombocitopenia en nuestro estudio se ha asociado con mayor probabilidad de muerte en pacientes con sepsis neonatal. Esto es similar a lo reportado en otros estudios (88,89). Posiblemente esta reducción del nivel de plaquetas

ocurra en la fase terminal de la enfermedad e indicaría el mal pronóstico del paciente. Fisiopatológicamente se asociaría con el daño endotelial producido por la inflamación, así también como la activación de células reticuloendoteliales las cuales conducen a la eliminación de plaquetas. Otra vía secundaria probable es el tener un recuento reducido de megacariocitos, un alto secuestro y destrucción de plaquetas por la infección, citotoxicidad directa por las endotoxinas bacterianas, linfocitos hemofagocíticos, coagulación intravascular diseminada (CID) o inducido por el propio tratamiento farmacológico (vancomicina, metronidazol, fenitoína, fenobarbital) de la sepsis neonatal (90-92).

En este estudio observamos que los neonatos sépticos con niveles elevados de creatinina tuvieron mayor riesgo de muerte. El incremento de la creatinina podría indicar el desarrollo de injuria renal aguda (AKI) en el paciente (93). Se han reportado diversos estudios que describen la AKI como un factor de probabilidad de muerte no sólo en pacientes adultos con sepsis sino también en recién nacidos (94-96). A nivel renal, las nefronas aún no terminan de desarrollarse hasta la semana 34-36 de gestación, la nefrogénesis mayormente (60%) ocurre al final del embarazo y el número de nefronas aumenta en un número de 200 000 nefronas adicionales por cada kilogramo (kg) adicional en el peso al nacer. Presumiendo entonces que aquellos recién nacidos antes de las 36 semanas y de bajo peso al nacer (BPN) tienen al final un desarrollo renal alterado. En el caso de la sepsis neonatal, el riñón es más susceptible al daño y esto aumentaría el riesgo de falla renal aguda incrementando el riesgo de muerte. Este riesgo de muerte por parte de la falla renal aguda está descrito por autores y reforzado por nuestro estudio (96-99). Como observamos es importante la detección de la falla renal aguda en sepsis neonatal ya que esta conlleva la muerte, aunque el método actual de diagnóstico es reconocido a nivel mundial algunos autores lo describen como subóptimo en la detección, afortunadamente existen estudios que nos dan un buen horizonte para la detección temprana y manejo, como los antioxidantes y la terapia de reemplazo renal (100-102).

5.2.3. Implicancias

La ausencia de métodos de diagnóstico rápido para sepsis neonatal ha demostrado ser perjudicial. En los últimos años se ha detectado diversos biomarcadores tempranos para sepsis neonatal, los cuales ofrecen la oportunidad de iniciar el tratamiento de forma rápida y oportuna (103). Marcadores como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), un marcador específico de actividad de neutrófilos, se ha planteado como marcador temprano de injuria renal aguda y muerte en pacientes con sepsis neonatal de origen bacteriano, además de guiar la reducción de la terapia antibiótica (104,108). La Interleucina 6 (IL-6) asociado a proteína C reactiva (PCR), cumple un papel diagnóstico importante de sepsis neonatal en recién nacidos prematuros (109-111), y se asocia como un marcador de pronóstico de sepsis neonatal tardía (112, 113).

Un estudio describe que un valor alto de PCT, por encima de 8,92 $\mu\text{g/L}$, en pacientes con sospecha de sepsis es un marcador de mal pronóstico (114), además en los últimos años diversos estudios disputan su uso como predictor temprano de IRA (115-117) También se describe en pacientes con sepsis abdominal un índice de PCR/PCT el cual está relacionado directamente con la muerte, aunque no encontramos estudios en neonatos este índice parece ser prometedor y podría considerarse para futuros estudios (118).

El inicio de la lactancia materna dentro de la primera hora de vida en el recién nacido afecta significativamente la probabilidad de supervivencia (119-121) debido a sus beneficios inmunológicos, antimicrobianos e inmunomoduladores en la leche materna (122). Reconocer el papel que juega la lactancia materna en la sepsis neonatal es vital. En nuestro estudio encontramos que la lactancia materna exclusiva en neonatos que desarrollaron sepsis se comportó como un factor protector de muerte. Este hallazgo es similar a la investigación en Etiopía e India (123, 124). Esto podría explicarse por las grandes cantidades de anticuerpos secretores de inmunoglobulina A producidos por los linfocitos que han migrado del intestino de la madre a las glándulas mamarias. Estos anticuerpos se dirigen explícitamente contra la microflora intestinal materna, la principal fuente de patógenos en la sepsis neonatal (7, 125, 126).

LIMITACIONES

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el diseño del estudio fue observacional, lo cual nos impediría demostrar causalidad. En segundo lugar, este no fue un estudio multicéntrico ni prospectivo, lo que reduce la posibilidad de controlar varios factores de confusión, así como la inclusión de más variables (por ejemplo, nutrición parenteral parcial y comorbilidades maternas); a pesar de ello realizamos un cálculo de tamaño de muestra adecuado para responder a nuestra pregunta de investigación lo que pudo haber reducido este riesgo. En tercer lugar, para el diagnóstico de sepsis neonatal, aunque no se pudo diagnosticar por el método gold estándar en todos los pacientes, estos fueron catalogados con sepsis neonatal bajo criterios clínico-laboratoriales por parte del personal médico del área de UCIN durante su hospitalización y corroborado por la investigadora en la recolección de datos.

CONCLUSIÓN

Encontramos una alta tasa de mortalidad, principalmente desarrollada en las primeras 72 horas de vida. Los predictores de laboratorio de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal fueron la prematuridad, los niveles de plaquetas <150.000 células/mm³ y la creatinina $>1,1$ mg/dl. Asimismo, los predictores clínicos fueron el desarrollo de shock séptico y el uso de ventilador mecánico invasivo. Por otro lado, la lactancia materna se asoció con mayores niveles de supervivencia en los recién nacidos con sepsis. El reconocimiento temprano y la prevención de estos factores de riesgo mediante implementación de análisis de laboratorio en nuestro hospital puede ayudar a identificar a los pacientes con un mal pronóstico en las primeras etapas del curso de la enfermedad. Además, es fundamental reducir la incidencia de partos prematuros, ya que la prematuridad es el principal factor de riesgo potencialmente prevenible de mortalidad en pacientes que desarrollan sepsis neonatal.

REFERENCIAS

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017, 390, 1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
2. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, Koenig JM, Keij FM, McGovern M, et al. on behalf of the Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res*. 2020, 88, 2-4. doi: 10.1038/s41390-020-0850-5.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018, 6, 223-230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
4. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017, 377, 414-417. doi: 10.1056/NEJMp1707170.
5. Ordóñez LA. Vigilancia epidemiológica de la mortalidad fetal y neonatal. Perú, SE 1-30 2021. *Boletín Epidemiológico del Perú*. 2021, 30, 953-958.
6. Dessu S, Dawit Z, Timerga A, Bafa M. Predictors of mortality among newborns admitted with perinatal asphyxia at public hospitals in Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2021, 21, 304. doi: 10.1186/s12887-021-02779-w.
7. Bekele T, Merga H, Tesfaye T, Asefa H. Predictors of mortality among neonates hospitalized with neonatal sepsis: a case control study from southern Ethiopia. *BMC Pediatr*. 2022, 22, 1. doi: 10.1186/s12887-021-03049-5.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016, 315, 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
9. Boechat AL, Boechat NO. Sepsis: diagnosis and treatment. *Rev Bras Clin Méd*. 2010, 8, 420–427
10. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009, 28, S3-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181958755.
11. Dessu S, Kote M, Gebremeskel F, Girum T. Predictors of Neonatal mortality among Neonates who admitted in Neonatal intensive Care Unit at Arba Minch General Hospital. *Ethiop J Health Dev*. 2019, 33(1). Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ejhd/article/view/185426>

12. World. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los recién nacidos. Who.int. World Health Organization: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
13. You D, Hug L, Ejdemyr S, Idele P, Hogan D, Mathers C, et al. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet*. 2015 Dec 5;386(10010):2275-86. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00120-8.
14. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet*. 2010 Jun 5;375(9730):1988-2008. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60703-9.
15. Ehret DY, Patterson JK, Bose CL. Improving Neonatal Care: A Global Perspective. *Clin Perinatol*. 2017 Sep;44(3):567-582. doi: 10.1016/j.clp.2017.05.002.
16. Meshram RM, Gajimwar VS, Bhongade SD. Predictors of mortality in outborns with neonatal sepsis: A prospective observational study. *Niger Postgrad Med J*. 2019 Oct-Dec;26(4):216-222. doi: 10.4103/npmj.npmj_91_19.
17. Benítez Gutiérrez AP, Pinoargote Cañar KA. Trombocitopenia como valor pronóstico de mortalidad en sepsis neonatal temprana, estudio multicéntrico. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2018. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30618>.
18. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020 Jul;88(1):85-90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.
19. Bohanon FJ, Nunez Lopez O, Adhikari D, Mehta HB, Rojas-Khalil Y, Bowen-Jallow KA, et al. Race, Income and Insurance Status Affect Neonatal Sepsis Mortality and Healthcare Resource Utilization. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jul;37(7):e178-e184. doi: 10.1097/INF.0000000000001846.
20. Ballesté LI, Alonso Uría RM, González BM, Campo GA, Amador MR. Repercusión de la sepsis neonatal tardía en la morbilidad y mortalidad. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2018 Mar; 44(1): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100009&lng=es.

21. López U, Oscar J., Buriticá H. Héctor M.. Letalidad por sepsis neonatal, factores de riesgo y características microbiológicas. *Andes pediátr.* 2021 Oct; 92(5): 690-698. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-60532021000500690&lng=es.
22. Bandyopadhyay T, Kumar A, Saili A, Randhawa VS. Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(2):145-153. doi: 10.3233/NPM-1765.
23. Wright JK, Hayford K, Tran V, Al Kibria GM, Baqui A, Manajjir A, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction predict sepsis mortality in young infants: a matched case-control study. *BMC Pediatr.* 2018 Mar 23;18(1):118. doi: 10.1186/s12887-018-1087-x.
24. Freitas FTM, Araujo AFOL, Melo MIS, Romero GAS. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e208. doi: 10.1017/S095026881900092X.
25. Zekavat OR, Makarem A, Bahrami R, Dastgheib N, Dehghani SJ. Relationship of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal sepsis: a single-center investigation on the major cause of neonatal morbidity and mortality. *Pediatric Health Med Ther.* 2019 Apr 11;10:33-37. doi: 10.2147/PHMT.S202080.
26. Pillay D, Naidoo L, Swe Swe-Han K, Mahabeer Y. Neonatal sepsis in a tertiary unit in South Africa. *BMC Infect Dis.* 2021 Feb 27;21(1):225. doi: 10.1186/s12879-021-05869-3.
27. Liang LD, Kotadia N, English L, Kissoon N, Ansermino JM, Kabakyenga J, et al. Predictors of Mortality in Neonates and Infants Hospitalized With Sepsis or Serious Infections in Developing Countries: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2018 Oct 4;6:277. doi: 10.3389/fped.2018.00277.
28. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021 Jan 22;106(8):745–52. doi: 10.1136/archdischild-2020-320217.
29. Vilca, J. Amplitud de distribución eritrocitaria como factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros. : Universidad Privada Antenor Orrego - UPAO; 2020. <https://hdl.handle.net/20.500.12759/6147>
30. Arcaya Condori AL. “Mortalidad y factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa durante el periodo enero – diciembre 2017”. Univ Nac San Agustín Arequipa. 2018; Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5582>

31. Ramos Salinas BMG. Características clínicas y epidemiológicas de sepsis neonatal en recién nacidos del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2016 - 2020. 2021; Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2806357>
32. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):595-602. doi: 10.1542/peds.2005-0552.
33. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:80-86. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.004.
34. Saéz X. Sepsis Neonatal. Temas de perinatología. México; Mac Graw-Hill Interamericana; 2002.
35. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, et al. Sepsis neonatal. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2009;22.23(90):57-68.
36. Edwards M. S., Baker C. J. Sepsis in the newborn. In: Gershon A. A., Hotez P. J., Katz S. L., editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Philadelphia, Pa, USA: Mosby; 2004. p. p. 545.
37. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn Sepsis and Meningitis. In *Avery's Diseases of the Newborn: Tenth Edition*. Elsevier Inc. 2018. p. 553-565. doi:10.1016/B978-0-323-40139-5.00039-5
38. Wattal C, Kler N, Oberoi JK, Fursule A, Kumar A, Thakur A. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *Indian J Pediatr*. 2020, 87, 117-121. doi: 10.1007/s12098-019-03106-z.
39. Vergnano S, Menson E, Smith Z, Kennea N, Embleton N, Clarke P, et al. Characteristics of Invasive *Staphylococcus aureus* in United Kingdom Neonatal Units. *Pediatr Infect Dis J*. 2011, 30, 850-4. doi: 10.1097/INF.0b013e318224546d.
40. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, editors. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. pp. 217-71. doi: <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=VuZ1BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=dtb5-2OhgJ&sig=Tr4IY6-I8hB5txkzbhmJoEEMFIY>
41. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004, 8, 462-8. doi: 10.1186/cc2894.
42. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014, 5, 66-72. doi: 10.4161/viru.26907.
43. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatrisi Ars*. 2018, 53, S88-S100. doi: 10.5152/TurkPediatrisiArs.2018.01809.

44. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2004, 17, 217-24. doi: 10.1097/00001432-200406000-00008.
45. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012, 129, 1006-15. doi: 10.1542/peds.2012-0541.
46. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011, 128, e1155-63. doi: 10.1542/peds.2010-3464.
47. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004, 51, 939-59, viii-ix. doi: 10.1016/j.pcl.2004.03.009.
48. Hayes, R., Hartnett, J., Semova, G. et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res* (2021). doi: 10.1038/s41390-021-01749-3
49. Mukherjee T, Wazir S. Recent Advances in Diagnosis, Prevention and Treatment of Neonatal Sepsis. *Pediatr Inf Dis* 2019, 1, 108–113.
50. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*. 2022,10, 840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288.
51. Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan NC. Evaluación del rendimiento del sistema de puntuación hematológica en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal. *J Clin Neonatol*. 2013, 2, 25-9. doi: 10.4103/2249-4847.109243.
52. Bhandari V. Effective Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014, 3, 234-45. doi: 10.1093/jpids/piu063.
53. Bhat BV, Prasad P, Ravi Kumar VB, Harish BN, Krishnakumari K, Rekha A, et al. Syndrome Evaluation System (SES) versus Blood Culture (BACTEC) in the Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis--A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2016, 83, 370-9. doi: 10.1007/s12098-015-1956-3.
54. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020 Jun, 54, 142-158. doi: 10.14744/SEMB.2020.00236.
55. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre extracción de sangre: mejores prácticas en flebotomía. 2010. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44294/9789241599221_eng.pdf;jsessionid=85132E3A2460EFCB6853B8F16209D4BC?sequence=1
56. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012, 54, 449-57.

57. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016, 28, 135-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000315.
58. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, Laforgia N, Ciccone MM. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016, 57, 265-73. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007.
59. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2013, 30, 131-41. doi: 10.1055/s-0032-1333413.
60. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2013, 15, 93-117. doi: 10.1007/s40272-013-0017-5.
61. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *American Academy of Pediatrics Candidiasis. Red Book:2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 263. Disponible en: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10026277986/>
62. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016, 62, e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
63. Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy.* American Academy of Pediatrics. 25th ed. 2019. Available at: https://bibop.ocg.msf.org/docs/10/L010PEDX12E-P_Nelsons-Pediatric-Antimicrobial-Therapy_2019.pdf .
64. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr.* 2011;2011:712150. doi: 10.1155/2011/712150.
65. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. *BMJ.* 2020, 371, m3672. doi: 10.1136/bmj.m3672.
66. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004, 39, 1267-84. doi: 10.1086/425368.
67. Mohamed HA.; Shiferaw Z.; Roble AK.; Kure MA. Neonatal mortality and associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care unit at public hospitals of Somali Regional State Eastern Ethiopia: A multicenter retrospective analysis. *PLoS One.* 2022, 17, e0268648. doi: 10.1371/journal.pone.0268648.

68. Samuel D.; Zinabu D.; Alemu B. Magnitude of Neonatal Mortality and associated factors among Neonates at Arba Minch General Hospital. *Asp. J. Pediatrics Child Health*. 2019, 1, 20-28.
69. Omar M.; Abdkani A.; Yousuf T.; Hussen M.; Abdiselam A. Prevalence and Causes of Neonatal Mortality Among Neonates Admitted in Neonatal Intensive Care Unit at Sheik Hassan Yabare Referral Hospital, East Ethiopia 2019. *Science Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9, 11–17. doi: 10.11648/j.sjcm.20200901.13
70. Ndombo PK.; Ekei QM.; Tochie JN.; Temgoua MN.; Angong FTE.; Ntock FN.; Mbuagbaw L. A cohort analysis of neonatal hospital mortality rate and predictors of neonatal mortality in a sub-urban hospital of Cameroon. *Ital J Pediatr*. 2017, 43, 52. doi: 10.1186/s13052-017-0369-5.
71. Audu LI.; Otuneye AT.; Mairami AB.; Mukhtar-Yola M.; Mshelia LJ. Determination of neonatal case-specific fatality rates in a tertiary health institution in North Central Nigeria. *BMC Pediatr*. 2021, 21, 302. doi: 10.1186/s12887-021-02778-x.
72. Schrag SJ.; Farley MM.; Petit S.; Reingold A.; Weston EJ.; Pondo T.; Hudson Jain J.; Lynfield R. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016, 138, e20162013. doi: 10.1542/peds.2016-2013.
73. Testoni D.; Hayashi M.; Cohen-Wolkowicz M.; Benjamin DK Jr.; Lopes RD.; Clark RH.; Benjamin DK.; Smith PB. Late-onset bloodstream infections in hospitalized term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014, 33, 920-3. doi: 10.1097/INF.0000000000000322.
74. Andegiorgish AK.; Andemariam M.; Temesghen S.; Ogbai L.; Ogbe Z.; Zeng L. Neonatal mortality and associated factors in the specialized neonatal care unit Asmara, Eritrea. *BMC Public Health*. 2020, 20, 10. doi: 10.1186/s12889-019-8118-x.
75. Parappil H.; Rahman S.; Salama H.; Al Rifai H.; Parambil NK.; El Ansari W. Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of preterm neonates in low income countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2010, 7, 2526-42. doi: 10.3390/ijerph7062526.
76. Costa S.; Rodrigues M.; Centeno MJ.; Martins A.; Vilan A.; Brandão O.; Guimarães H. Diagnosis and cause of death in a neonatal intensive care unit--how important is autopsy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011, 24, 760-3. doi: 10.3109/14767058.2010.520047.

77. Chow S.; Chow R.; Popovic M.; Lam M.; Popovic M.; Merrick J.; Stashefsky Margalit RN.; Lam H, Milakovic M.; Chow E.; Popovic J. A Selected Review of the Mortality Rates of Neonatal Intensive Care Units. *Front Public Health*. 2015, 3, 225. doi: 10.3389/fpubh.2015.00225.
78. Weitkamp JH.; Aschner JL.; Carlo WA.; Bancalari E.; Perez JA.; Navarrete CT.; Schelonka RL.; Whit Walker M.; Porcelli P Jr.; O'Shea TM.; et al. Meningitis, urinary tract, and bloodstream infections in very low birth weight infants enrolled in a heart rate characteristics monitoring trial. *Pediatr Res*. 2020, 87, 1226-1230. doi: 10.1038/s41390-019-0701-4.
79. Tareen Z.; Jirapradittha J.; Sirivichayakul C.; Chokejindachai W. Factors Associated with Mortality Outcomes in Neonatal Septicemia in Srinagarind Hospital, Thailand. *Neonat. Pediatr. Med*. 2017, 3, 131. doi:10.4172/2572-4983.1000131
80. Kurul Ş, Simons SHP, Ramakers CRB, De Rijke YB, Kornelisse RF, Reiss IKM, Taal HR. Asociación de biomarcadores inflamatorios con el curso clínico posterior en sospecha de sepsis de inicio tardío en recién nacidos prematuros. *Crit Care*. 2021 Jan 6;25(1):12. doi: 10.1186/s13054-020-03423-2.
81. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Mar 1;174(3):260-268. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5669.
82. Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, Vento G, Antinori A, Tortorolo G. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr*. 2001 Jun;160(6):345-50. doi: 10.1007/pl00008445.
83. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, Nadel S, Schlapbach LJ, Tasker RC, Argent AC, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020, 46, 10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.
84. Sozio E, Bertini A, Bertolino G, Sbrana F, Ripoli A, Carfagna F, Giacinta A, Viaggi B, Meini S, Ghiadoni L, et al. Recognition in Emergency Department of Septic Patients at Higher Risk of Death: Beware of Patients without Fever. *Medicina (Kaunas)*. 202, 57, 612. doi: 10.3390/medicina57060612.

85. Spaggiari V, Passini E, Crestani S, Roversi MF, Bedetti L, Rossi K, Lucaccioni L, Baraldi C, Della Casa Muttini E, Lugli L, Iughetti L, Berardi A. Neonatal septic shock, a focus on first line interventions. *Acta Biomed.* 2022, 93, e2022141. doi: 10.23750/abm.v93i3.12577.
86. Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, Sankar MJ, Lodha R, Kabra SK. Delayed Administration of Antibiotics Beyond the First Hour of Recognition Is Associated with Increased Mortality Rates in Children with Sepsis/Severe Sepsis and Septic Shock. *J Pediatr.* 2021, 233, 183-190.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.035.
87. Thatrimontrichai A, Premprat N, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Risk Factors for 30-Day Mortality in Neonatal Gram-Negative Bacilli Sepsis. *Am J Perinatol.* 2020, 37, 689-694. doi: 10.1055/s-0039-1688820
88. Ree IMC.; Fustolo-Gunnink SF.; Bekker V.; Fijnvandraat KJ.; Steggerda SJ.; Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One.* 2017, 12, e0185581. doi: 10.1371/journal.pone.0185581.
89. National University of Cajamarca. Available from: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/1216>
90. Adane T.; Worku M.; Tigabu A.; Aynalem M. Hematological Abnormalities in Culture Positive Neonatal Sepsis. *Pediatric Health Med Ther.* 2022, 13, 217-225. doi: 10.2147/PHMT.S361188.
91. Danese E.; Montagnana M.; Favalaro EJ.; Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Semin Thromb Hemost.* 2020, 46, 264-274. doi: 10.1055/s-0039-1697930.
92. Thiery-Antier N.; Binquet C.; Vinault S.; Meziani F.; Boisramé-Helms J.; Quenot JP. EPIdemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med.* 2016, 44, 764-72. doi: 10.1097/CCM.0000000000001520.
93. Youssef D.; Abd-Elrahman H.; Shehab MM.; Abd-Elrheem M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015, 26, 67-72. doi: 10.4103/1319-2442.148738.
94. Momtaz HE.; Sabzehei MK.; Rasuli B.; Torabian S. The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol.* 2014, 3, 99-102. doi: 10.4103/2249-4847.134691.

95. Coggins SA.; Laskin B.; Harris MC.; Grundmeier RW.; Passarella M.; McKenna KJ.; Srinivasan L. Acute Kidney Injury Associated with Late-Onset Neonatal Sepsis: A Matched Cohort Study. *J Pediatr.* 2021, 231, 185-192.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.023.
96. Copaja-Corzo C.; Hueda-Zavaleta M.; Benites-Zapata VA.; Rodriguez-Morales AJ. Antibiotic Use and Fatal Outcomes among Critically Ill Patients with COVID-19 in Tacna, Peru. *Antibiotics.* 2021, 10, 959. doi: 10.3390/antibiotics10080959.
97. Coleman C.; Tambay Perez A.; Selewski DT.; Steflik HJ. Neonatal Acute Kidney Injury. *Front Pediatr.* 2022, 10, 842544. doi: 10.3389/fped.2022.842544.
98. Charlton J.; Guillet R. Neonatal acute kidney injury: diagnosis, exposures, and long-term outcomes. *Neoreviews.* 2018, 19, e322–36. doi: 10.1542/neo.19-6-e322
99. Ryan D.; Sutherland MR.; Flores TJ.; Kent AL.; Dahlstrom JE.; Puellas VG.; Bertram JF.; McMahan AP.; Little MH.; Moore L. et al. Development of the Human Fetal Kidney from Mid to Late Gestation in Male and Female Infants. *EBioMedicine.* 2018, 27, 275-283. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.016.
100. Mañalich R.; Reyes L.; Herrera M.; Melendi C.; Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000, 58, 770-3. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x.
101. Sweetman DU. Neonatal acute kidney injury - Severity and recovery prediction and the role of serum and urinary biomarkers. *Early Hum Dev.* 2017, 105, 57-61. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.006.
102. Plotnikov EY.; Pevzner IB.; Zorova LD.; Chernikov VP.; Prusov AN.; Kireev II.; Silachev DN.; Skulachev VP.; Zorov DB. Mitochondrial Damage and Mitochondria-Targeted Antioxidant Protection in LPS-Induced Acute Kidney Injury. *Antioxidants (Basel).* 2019, 8, 176. doi: 10.3390/antiox8060176.
103. Spector BL.; Misurac JM. Renal Replacement Therapy in Neonates. *Neoreviews.* 2019, 20, e697-e710. doi: 10.1542/neo.20-12-e697.
104. Taneja R.; Batra P. Biomarkers as point of care tests (POCT) in neonatal sepsis: A state of science review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2021, 14, 331-338. doi: 10.3233/NPM-200581.

105. Zhou H.; Cui J.; Lu Y.; Sun J.; Liu J. Meta-analysis of the diagnostic value of serum, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the detection of acute kidney injury in patients with sepsis. *Exp Ther Med.* 2021, 21, 386. doi: 10.3892/etm.2021.9817.
106. Parravicini E.; Nemerofsky SL.; Michelson KA.; Huynh TK.; Sise ME.; Bateman DA.; Lorenz JM.; Barasch JM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2010, 67, 636-40. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181da75c1.
107. Midan D.; El-Gendy F.; Abo ELAlla D.; Kotb M. Clinical assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential diagnostic marker for neonatal sepsis: a prospective cohort study. *Ann Med.* 2022, 54, 1725-1731. doi: 10.1080/07853890.2022.2091789.
108. Cai Q.; Zhang X.; Shen L.; Wang T. Clinical application value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in neonatal sepsis. *Transl Pediatr.* 2022, 11, 120-126. doi: 10.21037/tp-21-587.
109. Cortés JS.; Losada PX.; Fernández LX.; Beltrán E.; DeLaura I.; Narváez CF.; Fonseca-Becerra CE. Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol.* 2021, 38, e338-e346. doi: 10.1055/s-0040-1710010.
110. Berka I.; Korček P.; Straňák Z. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in Diagnosis of Late-Onset Bloodstream Infection in Very Preterm Infants. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021, 10, 1004-1008. doi: 10.1093/jpids/piab071.
111. Eichberger J.; Resch B. Reliability of Interleukin-6 Alone and in Combination for Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis: Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022, 10, 840778. doi: 10.3389/fped.2022.840778.
112. Boskabadi H, Maamouri G, Tavakol Afshari J, Mafinejad S, Hosseini G, Mostafavi-Toroghi H, Saber H, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. *Iran J Basic Med Sci.* 2013, 16, 1232-7.
113. Kurul Ş, Simons SHP, Ramakers CRB, De Rijke YB, Kornelisse RF, Reiss IKM, Taal HR. Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. *Crit Care.* 2021, 25, 12. doi: 10.1186/s13054-020-03423-2.

114. Ruetsch V, Barreault S, Le Sache N, Tissères P. Procalcitonin is a prognosis biomarker in very preterm neonates with late onset sepsis: a pilot study. *Eur J Pediatr.* 2022, 181, 1459-1464. doi: 10.1007/s00431-021-04326-2.
115. Shiao CC, Chueh YF, Yang L; NSARF (National Taiwan University Hospital Study Group on Acute Renal Failure). Using procalcitonin to predict acute kidney injury in septic patients: Caveat emptor? *J Formos Med Assoc.* 2019 Feb;118(2):542-544. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.008.
116. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E, Álvarez FJ, Bergese SD, Eiros JM, Bermejo-Martin JF, Gómez-Herreras JI, Tamayo E. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care.* 2016 Jun;33:233-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.015.
117. Feng Y, He H, Jia C, Xu Z, Li Y, Liao D. Meta-analysis of procalcitonin as a predictor for acute kidney injury. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 12;100(10):e24999. doi: 10.1097/MD.00000000000024999.
118. Godínez-Vidal AR, Alcántara-Gordillo R, Aguirre-Rojano VI, López-Romero SC, González-Calatayud M, González-Pérez LG, Pulido-Cejudo A, Gracida-Mancilla NI. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis. *Cir Cir.* 2020, 88, 150-153. English. doi: 10.24875/CIRU.19000993.
119. Adem A, Dache A, Dona A. Determinants of neonatal mortality among newborns admitted in neonatal intensive care unit at Dilla University Referral Hospital in Gedeo Zone, Southern, Ethiopia: unmatched case control study. *BMC Pediatr.* 2021, 21, 307. doi: 10.1186/s12887-021-02780-3.
120. Kolola Tufa Ekubay, Meseret Tesfa, Endalamaw Morka Wogene; Determinantes de la mortalidad neonatal en la zona de North Shoa, estado regional de Amhara, Etiopía. *Plos One.* 2016, 11, 1–11
121. Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Jember DA, Haile MT, Worku T. Incidence Density Rate of Neonatal Mortality and Predictors in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Pediatr.* 2020, 2020, 3894026. doi: 10.1155/2020/3894026.
122. Torres Roldan VD, Urtecho S M, Gupta J, Yonemitsu C, Cárcamo CP, Bode L, Ochoa TJ. Human milk oligosaccharides and their association with late-onset neonatal sepsis in Peruvian

very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2020, 112, 106-112. doi: 10.1093/ajcn/nqaa102.

123. Dessu S, Habte A, Melis T, Gebremedhin M. Survival Status and Predictors of Mortality among Newborns Admitted with Neonatal Sepsis at Public Hospitals in Ethiopia. *Int J Pediatr.* 2020, 2020, 8327028. doi: 10.1155/2020/8327028.
124. Bandyopadhyay T, Kumar A, Saili A, Randhawa VS. Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018, 11, 145-153. doi:
125. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol.* 2002, 7, 275-81. doi: 10.1016/s1084-2756(02)90124-7.
126. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020, 54, 142-158. doi: 10.14744/SEMB.2020.00236.

ANEXOS

ANEXO #01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código paciente			
EPIDEMIOLOGIA			
SEXO	FEMENINO ()		MASCULINO ()
Edad gestacional			
Peso al nacer			
Tipo de parto	Vaginal ()		Cesárea ()
CLÍNICA			
Sepsis neonatal	si ()		no ()
Temperatura Corporal			
Frecuencia respiratoria			
Frecuencia cardiaca			
Dificultad respiratoria	si ()		no ()
Mala alimentación: presenta pérdida mayor al 2% en 24 horas	si ()		no ()
Lactancia materna	si ()		no ()
distensión abdominal	si ()		no ()
ictericia	si ()		no ()
convulsiones	si ()		no ()
puntaje APGAR al minuto			
puntaje APGAR al quinto minuto			
Enfermedad congénita asociada si respuesta es si, escriba cual:	si ()		no ()
Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA)	si ()		no ()
Shock séptico	si ()		no ()
muerte	si ()		no ()
LABORATORIO			
Globulos blancos			
Plaquetas			
Neutrófilos			
Linfocitos			
Glucosa			
LDH			

PCR
Creatinina
transaminasas
indice de kirby

TRATAMIENTO

Estancia en UCIN	# de días:	
Recibio antibióticos	si ()	no ()
Recibio ampicilina	si ()	no ()
Recibio gentamicina	si ()	no ()
Recibio cefotaxima	si ()	no ()
Recibio imipinem / meropenem	si ()	no ()
Recibio fluconazol	si ()	no ()