

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**“Factores de riesgos perinatales asociados a sepsis neonatal  
tardía en prematuros en el Hospital Maria Auxiliadora de Lima,  
enero - diciembre 2016”**

Presentado por la bachiller

**Soré de Dios Casani Cruz**

Para optar el Título Profesional De Médico Cirujano

Asesores de tesis:

Dra. Patricia Segura

Dra. Sonia Hermosa

**Lima - Perú**

**-2018 -**

## AGRADECIMIENTOS

El primer lugar a Dios y a mis padres por estar presentes en este camino de la vida con sus altibajos, siempre apoyandome y guiandome para superar los obtaculos que se presentan en el camino.

A mis hermanas por la confianza, por el apoyo durante la carrera y durante el presente proyecto directa e indirectamente, gracias a ustedes por la lluvia de ideas y por siempre estar dispuestas a prestarme su ayuda en todo momento.

Al hospital maria auxiliadora por brindarme la oportunidad, de realizar el presente estudio en base a sus historias clinicas, a los asistentes y a los residentes del hospital por guiarme en esta ultima etapa de la carrera.

A mis asesores la Dra. Segura y la Dra. Hermosa por el apoyo y la guia brindada para el presente proyecto, no se hubiera podido realizar sin ustedes, muchas gracias.

A mi director de tesis Dr. De la Cruz y Prof. Correa, su esposa, por estar dispuestos a revisar multiples veces el presente trabajo hasta su punto final, guiandome para la elaboracion la presente investigacion.

Finalmente a mis amigos, mil gracias por todos los momentos vividos durante esta etapa de la vida, muchos recuerdos inolvidables, lecciones aprendidas dentro y fuera de la carrera, son amistades que espero duren de por vida.

## *DEDICATORIA*

*“El secreto de la felicidad no es hacer siempre  
lo que quiere sino querer siempre lo que  
hace...” -Leon Tolstoi*

*“Da el primer paso con fe, no te preocupes si  
no puedes ver la escalera, solo da el primer  
paso” – Dr. Martin Luther King*

*Considero dos de las frases mas importantes  
en mi vida y que rigen mi camino, que me  
ayudaron a ver la solución a muchos  
problemas personales, y a decidir la que  
considero la mejor dirección a mi vida.*

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar los principales factores de riesgos perinatales asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora en el año 2016.

**METODOLOGIA:** Estudio observacional, analítico de diseño caso - control, retrospectivo. Consta de 60 recién nacidos prematuros con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, casos; 120 recién nacidos prematuros, controles. El análisis bivariado se realizó a través de la prueba de  $X^2$ , IC: 95%,  $p < 0.05$ ; y análisis de regresión logística de los factores de riesgo.

**RESULTADOS:** El 83% de los casos presentan hemocultivo negativo, el 15% fue *Staphylococcus coagulasa-negativo* y 2% *Klebsiella*. Además, según el análisis de regresión logística la ventilación mecánica ( $p < 0.001$ , OR: 49.04, IC95%: 4.84 – 496.92), Catéter venoso periférico ( $p < 0.001$ , OR: 19.72, IC95%: 3.51 – 110.72), Catéter venoso central ( $p:0.014$ , OR:18.83, IC95%: 1.79 – 197.74) son los factores independientes asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros; en cambio, menor de 1500g o de 34 semanas, PEG, presión positiva continua en vía aérea, sonda orogástrica, no demostraron ser factores independientemente asociados.

**CONCLUSION:** Los factores de riesgo perinatales significativamente asociados a la sepsis neonatal tardía en prematuros son la ventilación mecánica, seguida por el uso de catéter venoso periférico y central.

**PALABRAS CLAVES:** Factores de riesgo, neonatos, sepsis tardía, prematuro, infección.

## **ABSTRACT**

**AIM:** To determine the main perinatal risk factors associated with late neonatal sepsis in preterm infants at Hospital María Auxiliadora in 2016.

**METHODS:** An observational, analytical study of case - control design, retrospective cross - sectional study. The sample included 60 preterm infants with diagnosis of late neonatal sepsis, case; 120 preterm infants, control. The bivariate analysis was performed through the X<sup>2</sup> test, CI: 95%,  $p < 0.05$ ; and logistic regression analysis of risk factors.

**RESULTS:** 83% of the cases did present negative blood culture, 15% were Coagulase-negative Staphylococcus and 2% Klebsiella. Furthermore, according to the logistic regression analysis, mechanical ventilation ( $p < 0.001$ , OR: 49.04, 95% CI: 4.84 - 496.92), CVP ( $p < 0.001$ , OR: 19.72, 95% CI: 3.51 - 110.72), CVC ( $p = 0.014$ , OR: 18.83, 95% CI: 1.79 - 197.74) are the independent factors associated with late neonatal sepsis in preterm infants; Instead, less than 1500g or 34 weeks, PEG, continuous positive airway pressure, orogastric tube, have not proved to be independently associated factors.

**CONCLUSION:** Perinatal risk factors significantly associated with late neonatal sepsis in preterm infants are mechanical ventilation, followed by peripheral and central venous catheter use.

**KEY WORDS:** Risk factors, neonates, late sepsis, premature, infection.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, a pesar de los grandes avances en el cuidado neonatal y el aumento de la investigación en países desarrollados, 4 de cada 10 infantes con sepsis muere o presenta discapacidad importante incluyendo el deterioro del desarrollo neuronal permanente significativo<sup>1 2</sup>.

La sepsis de inicio tardío se denomina a la infección a nivel sanguíneo en el neonato que ocurre después de 72 horas de vida según la mayoría de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos recientes alrededor del mundo<sup>3,4</sup>, se define una mayor relación con infección extrauterina; para el diagnóstico de sepsis el gold standard es el examen microbiológico pero debido a la dificultad de aislar un patógeno en neonatos Haque et al<sup>5</sup> han propuesto definiciones de sepsis neonatal tardía basándose en variables clínicas y de laboratorio clasificando a la sepsis neonatal tardía en confirmada, con cultivo positivo, y definida clínicamente, con clínica y laboratorio pero sin cultivo positivo.

En los Estados Unidos, 36% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación sufren al menos un episodio de infección de la corriente sanguínea durante su hospitalización con una mortalidad asociada de hasta un 50%<sup>6</sup>.

En comparación con los recién nacidos a término ( $\geq 37$  semanas de edad gestacional) la sepsis en los neonatos prematuros (21 – 36 6/7 semanas de edad gestacional) es hasta 1000 veces más frecuente y se asocia con mayores tasas de mortalidad y discapacidades del desarrollo neurológico de por vida<sup>7 5 8</sup>.

Se definen varios factores vinculados a la susceptibilidad de los neonatos prematuros para las infecciones como son: inmadurez de órganos y sistemas del neonato incluyendo el inmunocelular entre otros y a la naturaleza invasiva frecuente de los procedimientos realizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales en estos niños entre otros. El riesgo de infección aumenta con el bajo peso al nacer, el uso prolongado de catéteres intravasculares, la ventilación mecánica, CPAP y suele asociarse a patógenos del medio ambiente hospitalario.<sup>9 10</sup>

Finalmente en Perú para el año 2016 la primera causa de defunción neonatal está relacionada a prematuridad – inmaduridad 27.5%, seguida por las infecciones 22.7%<sup>11</sup>.

Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de muerte sobre todo en países en desarrollo<sup>12</sup>. Por consiguiente es importante determinar los factores de riesgo principales asociados a sepsis neonatal tardía para dar pie a la posible elaboración de protocolos adecuados para el manejo médico de los recién nacidos pretérminos que disminuirán estos factores de riesgo y apoyaran a un mejor diagnóstico, tratamiento y mejor pronóstico para estos pacientes.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	2
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	9
1.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERALES Y ESPECÍFICOS... 9	
1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	10
1.3.JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
1.4.DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....	12
1.5.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
CAPITULO II : MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	13
2.2. BASES TEÓRICAS.....	26
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	43
3.1. HIPÓTESIS:.....	45
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN .....	45
CAPITULO IV : METODOLOGÍA .....	46
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	46
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA .....	46
4.3. OPERACIONIZACIÓN DE VARIABLES .....	48
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN.....	53
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS .....	53
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	54
CAPITULO V : RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
5.1. RESULTADO.....	55
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	69
CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	74
CONCLUSIONES .....	74
RECOMENDACIONES.....	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	77
ANEXOS .....	83



# **CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERALES Y ESPECÍFICOS**

El 2013 la Organización mundial de la salud reportó que el 45% de las muertes en menores de 5 años se dieron en neonatos. En 2010, en todo el mundo, murieron 7.6 millones de niños menores de 5 años, principalmente por causas infecciosas, incluida la sepsis; las muertes neonatales representaron el 40% del total de vidas perdidas<sup>2</sup>.

El mismo año ocurrieron 196.000 muertes en <5 años, que equivale a una muerte cada 3 minutos en algún lugar de américa latina y en caribe. El 60% de estos niños muere antes de cumplir 1 año y el 50% muere antes de los 28 días de vida<sup>13</sup>.

La sepsis neonatal es un síndrome clínico en un infante de 28 días de vida o más joven, que se manifiesta por los signos sistémicos de la infección clínicos y laboratoriales con o sin el aislamiento de un patógeno bacteriano de la corriente sanguínea<sup>14</sup>.

En el Perú en el periodo el 2013 – 2015 la tasa de mortalidad neonatal ascendió a 10.3 muertes por 1000 nacidos vivos en comparación a 9.25 para el periodo 2001 - 2012, a pesar que la mortalidad en menores de 5 años ha disminuido en 72% para el 2015 según ENDES; por consiguiente la proporción de mortalidad neonatal con respecto a la de menores de 5 años ascendió a 56%<sup>11</sup>.

La mortalidad neonatal en RN con bajo peso al nacer es del 70% donde el 43% se produjeron en menores de 1500 gramos. El 70% de las muertes neonatales se produjeron en prematuros, sumando a esto, la defunción en prematuros viene en ascenso continuo para un 62.6% del año 2011<sup>11</sup>.

La mortalidad neonatal desde el 1er día de vida hasta los 28 días son el 64.2% de las defunciones, el 42% son hasta los 7 días y se relacionan fundamentalmente a asfixia e infecciones. Las que son más de 7 días se relacionan a las infecciones principalmente y han incrementado en 6 puntos porcentuales en relación al 2011.

Los neonatos prematuros experimentan la mayor incidencia y mortalidad de sepsis entre todos los grupos de edad. En los Estados Unidos, unos 36% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación completada sufren al menos un episodio de infección de la corriente sanguínea durante su hospitalización con una mortalidad asociada de hasta un 50%<sup>6 7 5 8</sup>.

La sepsis de inicio tardío ocurre en aproximadamente el 6.2-10% de los RN pretérmino de 34-37 semanas y en > 25% de los RN con muy bajo peso al nacer ( $\leq$  1,500 g) que se encuentran internados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales<sup>15</sup>. Estudios del National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network reportan que aproximadamente el 21% de los RN con muy bajo peso al nacer (< 1,500 g) desarrollan uno o más episodios de sepsis de inicio tardío confirmada por hemocultivos, con una tasa inversamente proporcional a la edad gestacional (58% en la semana gestacional 22 y 20% en la semana gestacional 28)<sup>16</sup>.

En base a varios estudios se establece que el riesgo de infección aumenta con el bajo peso al nacer, el uso prolongado de catéteres intravasculares, la ventilación mecánica, CPAP y suele asociarse a patógenos del medio ambiente hospitalario.<sup>9 10</sup>

No existen muchos estudios sobre la sepsis neonatal tardía en neonatal en prematuros en el país aun con la gran prevalencia que se menciona anteriormente y la gran morbimortalidad que posee inmediatamente y a largo plazo por lo que se realiza el presente estudio para poder dar énfasis a la prevención y al correcto manejo medico conociendo los factores de riesgo principales en este tipo de pacientes.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

En razón de todo lo expresado, nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores de riesgo perinatales asociados a sepsis neonatal tardío en prematuros en el Hospital María Auxiliadora de Lima, Enero - Diciembre 2016?

### 1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Al ser la sepsis neonatal tardía (Late-onset sepsis, LOS) una causa importante de morbilidad y mortalidad entre la población infantil principalmente neonata<sup>12</sup>, agregado a la mayor incidencia y mortalidad que los neonatos prematuros experimentan por sepsis entre todos los grupos de edad a esta casuística se le atribuyen diversos factores de riesgo dentro de los más estudiados en muy bajo peso al nacer, intervenciones invasivas entre otras.

Se pretende que este estudio sirva como referencia para otros casos de análisis de factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de la sepsis neonatal tardía en prematuros, se pueda usar como guía para otros estudios similares en el país, los cuales hasta el momento son reducidos.

Actualmente es importante determinar cuáles son los factores de riesgo para la sepsis neonatal tardía debido alta tasa de morbilidad y mortalidad que genera mundialmente, y a la alta incidencia de la sepsis neonatal en el país y así disminuir las estadísticas de muerte infantil. Así mismo permitirá la elaboración de protocolos adecuados para el manejo médico de los recién nacidos pretérmino que disminuirán estos factores de riesgo y apoyaran a un mejor diagnóstico y tratamiento.

La posibilidad del cuidado adecuado y la disminución del uso de factores de riesgo modificables, como son el uso de vías invasivas entre otras, o al uso correcto de estas en el recién nacido prematuro nos puede ayudar a evitar la infección intrahospitalaria, cuyos gérmenes son los más encontrados en la sepsis neonatal tardía del prematuro, y así evitar tratamiento de esta enfermedad o sus complicaciones que conlleva a mayor gasto para el estado.

Teniendo en cuenta que existen pocos estudios sobre la identificación de los factores de riesgo en sepsis neonatal tardía en el Perú, fue que se decidió realizar este estudio.

Una vez obtenido los resultados de este estudio se dará a conocer la información obtenida al Servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora para poder incentivar a la realización de otros estudios sobre

este tema, y ayudar a la implementación de medidas para disminuir los factores de riesgo modificables en para disminuir la incidencia de sepsis neonatal tardía en prematuros del servicio.

#### **1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

El presente estudio tiene como línea de investigación la salud materna perinatal y neonatal que se encuentra en la primera prioridad nacional 2016-2021 y se llevará a cabo en el Hospital María Auxiliadora, donde se realizará una revisión de historias clínicas de recién nacido entre enero y diciembre del año 2016.

#### **1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores de riesgos perinatales asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora en el año 2016.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar si los factores dependientes del recién nacido están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.
- Determinar si la presión positiva en la vía aérea con o sin intubación es factor de riesgo asociado para sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora.
- Determinar si los dispositivos médicos como catéter venoso periférico, catéter venoso central y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.
- Identificar los patógenos principales y compararlos con estadísticas mundiales para la sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora.

## CAPITULO II : MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### ANTECEDENTES NACIONALES

A nivel nacional se presentan los siguientes antecedentes:

**FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN RECIÉN NACIDOS CON MENOS DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACER - 2013**<sup>17</sup>. Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, caso y controles de los registros de pacientes egresados del servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2000-2012, un total de 898 recién nacidos con menos de 1500 gramos de peso al nacer. Se estudiaron 210 historias clínicas, 70 casos y 140 controles seleccionados aleatoriamente con alfa de 0.1 y beta de 0.10. La intubación endotraqueal, el uso de ventilación mecánica, CPAP, nutrición parenteral total, catéter umbilical y sonda oro gástrica fueron asociados independientemente con el incremento de sepsis neonatal tardía con OR= 7.0; OR=17.25; OR=7.36; OR=2.68; OR=3.43 y OR=10.18 respectivamente. Llegando a la conclusión que son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer.

**CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ – 2016**<sup>18</sup>. Estudio longitudinal retrospectivo. Se realizó seguimiento a neonatos con sepsis probable, evaluando aparición de hemocultivo positivo. El estudio incluyó a 200 neonatos con diagnóstico de sepsis probable al iniciar el seguimiento. La incidencia de sepsis confirmada fue de 4,1 por cada 1000 nacidos vivos (IC 95%: 2,7-5,5). La tasa de mortalidad fue de 0,97 por cada 1000 nacidos vivos (IC 95%: 0,29-1,63) y la tasa de letalidad fue de 23,5% (IC 95%: 9-37). Los aislamientos más frecuentes fueron de *Staphylococcus coagulasa negativo*, seguido por el *Staphylococcus aureus*; ambos con altas tasas de resistencia a oxacilina (90 y 66,6%, respectivamente). A un 67% se

inició ampicilina/amikacina o ampicilina/cefotaxima. Se rotó de antibióticos a un 58% de neonatos por mala evolución clínica/laboratorial o por resultado de hemocultivo, iniciando vancomicina a la mayoría (42,8%). La terapéutica administrada no estuvo acorde con el perfil microbiológico.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO AL NACER DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA – PERÚ – 2017<sup>19</sup>.** Se realizó un estudio de Cohorte retrospectiva en RNMBPN con sepsis tardía confirmada, se usó regresión de Cox para hallar el HR de las variables independientes. En una población de 185 pacientes, 57% varones y 43% mujeres, EG media  $29 \pm 2,6$ ss, peso promedio  $1016,3 \pm 234,05$ gr. Tasa de mortalidad general: 36,26%, de los cuales el 61.6% por sepsis. Tasa de letalidad por sepsis tardía 329 por mil RNMBPN. Los principales patógenos aislados: S. epidermidis (27,03%), Klebsiella sp (22,16%), Candida sp. (9.19%). Los factores de riesgo con asociación a mortalidad encontrados fueron: uso de CVC [HR=1,65 (IC95%:1,04-2,61); p=0,031], uso de ventilación mecánica invasiva [HR=14.3 (IC95%: 1,98-102,89); p=0,008], tiempo de uso de CAU [HR=1,17 (IC95% 1,08-1,28); p=0,00;] y tiempo de uso de CVU [HR=1,18 (IC:1,07-1,29); p=0,00]. En el análisis multivariado los factores predictores de sobrevida fueron: peso al nacer [HR: 0,99 (IC95%: 0,99 – 0,99)] y tiempo de uso de CPAP [HR: 0,73 (IC95% 0,67–0,80)].

**MORTALIDAD NEONATAL, ANÁLISIS DE REGISTROS DE VIGILANCIA E HISTORIAS CLÍNICAS DEL AÑO 2011 NEONATALES EN HUÁNUCO Y UCAYALI, PERÚ – 2014<sup>20</sup>.** Se realizó un estudio transversal realizado de septiembre a noviembre de 2012. Se revisaron los registros de las defunciones neonatales ocurridas en el 2011 en municipalidades provinciales, direcciones regionales de salud y cuatro hospitales de referencia. Para el cálculo de las tasas de mortalidad se utilizaron las fuentes de información más confiables por región. La revisión de 185 historias clínicas en los hospitales permitió describir las causas básicas de las muertes neonatales. En el 2011 se reportaron en Huánuco 10 886 recién nacidos vivos y 158 muertes neonatales, con una tasa de 14,5 muertes por 1000 nacidos vivos. En Ucayali, se reportaron 11 441

recién nacidos vivos y 138 muertes neonatales, con una tasa de 12,1 muertes por 1000 nacidos vivos. La mayoría de muertes neonatales hospitalarias ocurrieron en los primeros 7 días de vida (87%), en neonatos prematuros (73,9%) y con bajo peso al nacimiento (67%). Las causas básicas más frecuentes en las muertes neonatales fueron: infección (31,4%), malformación congénita (22,2%) y prematuridad (18,9%). Se llega a la conclusión de que la tasa de mortalidad neonatal en las regiones estudiadas fue superior a la media nacional. Los resultados sugieren la necesidad de intervenciones efectivas e integrales durante el embarazo, parto y periodo posnatal temprano; siendo este último periodo el de mayor vulnerabilidad en el neonato.

### **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL RECIÉN NACIDO CON PESO INFERIOR A 1500 GRAMOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ICA – 2013<sup>21</sup>.**

Con el objetivo de Identificar las características epidemiológicas de los recién nacidos con menos de 1500 g (RNMBP) ingresados al servicio de neonatología de Hospital Regional de Ica, se desarrolló un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y observacional, sobre una población de 1722 recién nacidos, encontrándose una incidencia de 30 RNMBP (1,7%), de los cuales el 73.3% fueron de sexo masculino, la edad gestacional promedio fue de 32 semanas, el peso promedio fue de 1085g, el 93.3% de las madres tuvieron un control prenatal inadecuado, el 3.3 % recibió corticoide prenatal y el 56.6 % fueron productos de la primera gestación, además se encontró una mortalidad de 56.6%, siendo las causas más frecuentes: prematuridad, sepsis neonatal y enfermedad por déficit de surfactante.

### **ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

A nivel internacional se presentan los siguientes antecedentes:

**LATE-ONSET SEPSIS (LOS) IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS (2000-2011) - 2017<sup>22</sup>.** Análisis retrospectivo en neonatos con peso al nacer entre 401-1000g y de edad gestacional entre 22 – 28 6/7 semanas nacidos en 12 institutos nacionales de salud del niño y desarrollo humano de la red de investigación neonatal de Eunice Kennedy Shiver en los años 2000-2005 (era1) o 2006-2011 (era2) que sobrevivieron > 72 horas, 10131 niños fueron estudiados. LOS ocurrió en 2083 de 5031 (41%) niños en la era 1 y 1728 de

5100 (34%) niños en la era 2 ( $P < 0,001$ ). El año de nacimiento fue un predictor significativo de LOS en el análisis ajustado, con los años de nacimiento 2000-2009 teniendo una probabilidad significativamente mayor de LOS que el año de referencia 2011. Los patógenos no difieren, con la excepción de la disminución de la infección por hongos ( $P < 0,001$ ). En la era 2, 9 centros tenían probabilidades significativamente más altas de LOS en comparación con el centro con la incidencia más baja. Se concluyó que la incidencia de LOS disminuyó con el tiempo, Es necesario más investigación para determinar que intervención tiene el mayor impacto en el porcentaje de infecciones.

**LATE-ONSET NEONATAL SEPSIS IN ARAB STATES IN THE GULF REGION: TWO-YEAR PROSPECTIVE STUDY - 2017<sup>23</sup>.** El estudio observacional prospectivo de cohorte fue conducido en un periodo de 2 años en 5 NICUs en Kuwait, Arabia Saudita, y los Emiratos Arabes Unidos, 785 casos de LOS este 67474 nacidos vivos. La incidencia total de LOS fue de 11,63 (intervalo de confianza del 95% (IC) 10,84-12,47) por 1000 nacidos vivos, o 56,14 (IC del 95%: 52,38-60,08) por cada 1.000 ingresos. Los estafilococos coagulasa negativos y Klebsiella spp fueron los organismos más comunes, causando 272 (34,65%) y 179 (22,80%) casos de LOS, respectivamente. No se encontró evidencia de variación estacional en la incidencia de Klebsiella spp o en la incidencia de todos los organismos Gram-negativos. Más de la mitad de los Klebsiella spp eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Se llega a la conclusión que LOS posee mayor incidencia en esa área, que puede ser debido al incremento de recién nacidos prematuros. Organismos gram-negativos, particularmente Klebsiella spp, esta incrementado su rol en LOS en esta región, con elevados niveles de resistencia a las cefalosporinas de 3era generación. NICUs en el área debería crear plataforma donde se comparta experiencia reduciendo sepsis neonatal y contribuir al programa de antibioticoterapia comúnmente brindada.

**SEPSIS NEONATAL GRAVE EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS - 2015<sup>24</sup>.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo transversal, con elementos de enfoque cualitativo y cuantitativo. El universo de estudio quedó conformado por el total de recién nacidos con sepsis neonatal grave



(105 neonatos) en el servicio de Neonatología del Hospital Universitario Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”, de Santa Clara, durante los años 2011-2012, lo que coincidió con la muestra. De los 145 neonatos con diagnóstico de sepsis, 105 de ellos evolucionaron con sepsis grave (72,4 %). Se comprobó que 70 pacientes del total nacieron pretérminos, que representó el 66,6 %; y 74 niños presentaron sepsis generalizada adquirida confirmada. Fue más frecuente el aislamiento del *Staphylococcus coagulasa negativo*. Se llega a la conclusión de más de la mitad de los neonatos con sepsis se comportaron como una sepsis grave. La prematuridad se relacionó estrechamente con esta entidad en la etapa neonatal. La sepsis generalizada adquirida fue la más frecuente. Más de la mitad de los hemocultivos fueron positivos, y los microorganismos más frecuentes fueron el *Staphylococcus coagulasa negativo* y la *Candida*.

**RISK FOR LATE-ONSET BLOOD-CULTURE PROVEN SEPSIS IN VERY-LOW-BIRTH WEIGHT INFANTS BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE: A LARGE MULTICENTER STUDY FROM THE GERMAN NEONATAL NETWORK-2014**<sup>25</sup>. Estudio prospectivo y multicéntrico de la red neonatal alemana que incluía a niños VLBW de 23 a <32 semanas después de la edad menstrual nacida en 2009-2011, incluyeron 5886 lactantes. En los recién nacidos con SGA (n = 692), se observó un aumento de la incidencia de sepsis de inicio tardío en comparación con los niños no SGA (20,1% vs. 14,3%, P <0,001). Esta diferencia sólo se observó en niños con edad gestacional de 27 a <32 semanas y atribuidos a episodios de sepsis con estafilococos coagulasa negativos (12,8% vs. 8,3%, p <0,001). En un análisis multivariado de regresión logística, mayor edad gestacional [por semana;OR: 0,75, IC del 95%: 0,72-0,78, p <0,0001], tratamiento con esteroides prenatales (OR: 0,7, IC del 95%: 0,53-0,92, P = 0,01), descendencia alemana OR: 0,76, IC del 95%: 0,63-0,91, P = 0,003) y se demostró que la profilaxis con antibióticos glicopéptidos (OR: 0,64, IC del 95%: 0,47-0,87, P = 0,005) protege contra la sepsis tardía. En contraste, la duración de la nutrición parenteral (por día, OR: 1.016, IC del 95%: 1.011-1.021, P <0.0001) y SGA fueron factores de riesgo (OR: 1.31, IC del 95%: 1.02-1.68, P = 0,03). Los resultados se compararon entre los neonatos VLBW nacidos SGA (peso al nacer inferior al décimo percentil según edad

gestacional y sexo) y los niños no-SGA. La principal medida de resultado fue al menos 1 episodio de sepsis de inicio tardío definido como sepsis clínica confirmada por hemocultivo que ocurrió a  $\geq 72$  horas de edad. Se concluye que El SGA contribuye al riesgo de la sepsis de inicio tardío en los niños VLBW.

**LATE-ONSET SEPSIS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS: A BRAZILIAN NEONATAL RESEARCH NETWORK STUDY – 2014**<sup>26</sup>. El estudio es multicentrico prospectivo tipo cohorte en infantes de 8 unidades de cuidados intensivos neonatal (NICUs) de universidades públicas. Se incluyó recién nacidos entre 23- 33 semanas de edad gestacional, 400 – 1499 g de peso al nacer que sobrevivieron más de 3 días. Un total de 1507 infantes ingresaron al estudio de los cuales 357 (24%) tenía LOS confirmada y 345 (23%) tenían LOS probable. Los bebés con LOS eran más propensos a morir. La mayoría de las infecciones (76%) fueron causadas por organismos Gram-positivos. Los factores de riesgo independientes para los LOS comprobados fueron el uso de catéter venoso central y ventilación mecánica, edad a la primera alimentación y número de días de nutrición parenteral y ventilación mecánica. Del estudio se concluye que la incidencia y mortalidad de LOS son altos en niños brasileños de muy bajo peso al nacer. Los factores riesgo principales fueron asociados con las practicas rutinarias en NICU.

**LATE-ONSET SEPSIS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS FROM SINGLETON AND MULTIPLE-GESTATION BIRTHS – 2013**<sup>27</sup>. El estudio es descriptivo y comparativo que comprende bebés con peso al nacer 401-1500 g visto en los centros clínicos de la Eunice Kennedy Shriver Instituto Nacional de Desarrollo Infantil y Humano Red Neonatal de Investigación entre 2002 y 2008. Sólo el primer episodio de LOS fue incluido en nuestro análisis. Modelos de regresión logística Stepwise se ajustaron por separado para embarazos simples y múltiples. Se realizó en 15178 nacimientos simples y 5294 nacimientos múltiples. LOS ocurrió en el 25,0% (3797 de 15,178) de nacimientos simples y el 22,6% (1196 de 5294) de nacimientos múltiples VLBW infantes. Los estafilococos coagulasa-negativos fueron los organismos infectantes más comunes, representando el 53,2% de todos los episodios de LOS en simples y 49,2% en múltiples. Las especies de *Escherichia coli* y

Klebsiella fueron los organismos gramnegativos más comúnmente aislados, y Candida albicans fue el hongo más comúnmente aislado. La concordancia de LOS no difirió significativamente entre parejas de gemelos del mismo sexo o sexos diferentes.

### **RISK FACTORS AND OUTCOMES OF LATE-ONSET BACTERIAL SEPSIS IN PRETERM NEONATES BORN AT < 32 WEEKS GESTATION.- 2015<sup>28</sup>.**

Este análisis retrospectivo incluyó a bebés prematuros nacidos a menos de 32 semanas de gestación y ingresados en 29 UCIN en la Red Neonatal Canadiense durante los años 2010 y 2011. De los 7.509 recién nacidos, 6.405 (85%) no tenían infección, 909 (12%) tenían gram positivos y 195 (3%) tenían infecciones gramnegativas. La menor gestación, la puntuación más alta para la Fisiología Aguda Neonatal, las puntuaciones de la versión II, la presencia de catéteres centrales durante > 4 días, la nutrición parenteral durante > 7 días y la duración prolongada de nada por vía oral se asociaron con sepsis tardía. Después del control de los factores de confusión, el odds ratio (OR) de mortalidad / displasia broncopulmonar (DBP) fue mayor en los neonatos que presentaban valores gramnegativos (OR 2,79, 95% IC [1,96-3,97]) y gram positivos (OR 1,44, IC del 95% 1.21-1.71) en comparación con ninguna infección. Se llega a la conclusión de que la septicemia bacteriana de inicio tardío en neonatos muy prematuros se asoció con la mortalidad y la DBP. Los neonatos con sepsis gramnegativa tuvieron el mayor riesgo de resultados adversos en comparación con la sepsis grampositiva o sin sepsis.

### **CULTURE-PROVEN NEONATAL SEPSIS IN PRETERM INFANTS IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OVER A 7 YEAR PERIOD: COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS AS THE PREDOMINANT PATHOGEN – 2014<sup>29</sup>.**

En este estudio prospectivo se inscribieron 151 recién nacidos prematuros con sepsis neonatal comprobada por cultivo. Los lactantes se clasificaron en tres grupos con respecto al inicio de la sepsis: sepsis de inicio temprano (EOS), sepsis tardía (LOS) y sepsis de inicio tardío (VLOS). Los grupos EOS, LOS y VLOS consistieron en 23, 86 y 42 lactantes, respectivamente. El estafilococo coagulasa negativo (CONS) fue el organismo más común en todos los grupos de sepsis. Los principales factores asociados

con EOS incluyeron presencia de rotura prematura de membranas, uso de antibióticos en el embarazo y coriamnionitis. Anterior uso de antibióticos fue el principal factor asociado con LOS, mientras que bajo peso al nacer fue el factor principal en los lactantes con VLOS. Aunque la tasa de mortalidad debida a bacterias Gram-negativas y hongos fue mayor, CONS fue una causa importante de mortalidad en lactantes con LES y VLOS. Se llegó a la conclusión de estafilococo coagulasa negativo (CONS) fue encontrado como el agente causal más común en tres tipos de sepsis en neonatos prematuros. Aunque la tasa de mortalidad debida a CONS fue menor en EOS, fue una causa importante de mortalidad en LOS y VLOS. CONS parece ser el principal patógeno en la sepsis neonatal en los países en desarrollo, al igual que en los países desarrollados, el presente estudio se concluye que el bajo peso al nacer fue el principal factor en los lactantes con VLOS.

#### **CLINICAL AND LABORATORY FACTORS THAT PREDICT DEATH IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS PRESENTING WITH LATE-ONSET SEPSIS**

**– 2014**<sup>30</sup>. Se utilizó un análisis de regresión logística multivariante para comparar y contrastar diferentes tipos de infecciones y evaluar factores de riesgo independientes de muerte. Se identificaron en 424 niños VLBW con al menos 1 episodio de LOS admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Yale de 1989 a 2007. De éstos, 262 (62%) fueron categorizados como Gram-positivos, 126 (30%) como Gram-negativos y 36 (8%) como hongos. Los análisis multivariados revelaron que los lactantes con infecciones Gram positivas tenían probabilidades de muerte significativamente más bajas comparadas con las de Gram-negativas (odds ratio ajustado: 0,17; intervalo de confianza del 95%: 0,08-0,36) o LOS fúngicas (odds ratio ajustado: 0,22; % De intervalo de confianza: 0,07-0,64). La necesidad de intubación, iniciación de presores, hipoglucemia y trombocitopenia como signos clínicos de infección y enterocolitis necrotizante fueron factores de riesgo independientes para la muerte relacionada con la sepsis.

#### **NEONATAL OUTCOMES OF EXTREMELY PRETERM INFANTS FROM THE NICHD NEONATAL RESEARCH NETWORK – 2010**<sup>7</sup>.

Se recogieron datos perinatales / neonatales para 9575 recién nacidos de muy baja edad

gestacional (Gestational Age,GA) (22-28 semanas) y muy bajo peso al nacer (401-1500 g) nacidos en centros de la Red de Investigación Neonatal de Eunice Kennedy Shriver entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2007. Las tasas de supervivencia al alta aumentaron con el aumento de la GA (6% a las 22 semanas y 92% a las 28 semanas); 1060 niños murieron a  $\leq$  12 horas, con la mayoría de las muertes tempranas ocurren a las 22 y 23 semanas (85% y 43%, respectivamente). Las tasas de uso de esteroides prenatales (13% y 53%, respectivamente), la cesárea (7% y 24%, respectivamente) y la intubación de la sala de partos (19% y 68%, respectivamente) aumentaron notablemente entre 22 y 23 semanas. Los lactantes con las GA más bajas estaban en mayor riesgo de morbilidad. En general, el 93% presentó síndrome de dificultad respiratoria, 46% de conducto arterioso persistente, 16% de hemorragia intraventricular grave, 11% de enterocolitis necrosante y 36% de sepsis tardía. La nueva definición basada en la gravedad de la displasia broncopulmonar clasificó a más infantes como teniendo displasia broncopulmonar que la definición tradicional de uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas (68%, en comparación con el 42%). Más de la mitad de los lactantes con GA extremadamente bajos tenían estado de retinopatía indeterminada en el momento del alta. Se identificaron diferencias en el manejo y los resultados de los centros. Se concluye que aunque la mayoría de los bebés con GA  $\geq$  24 semanas sobreviven, siguen observándose altas tasas de morbilidad entre los supervivientes dentro de las más importantes síndrome de dificultad respiratoria(93%), conducto arterioso persistente(46%) y sepsis tardía(36%).

#### **EARLY AND LATE ONSET SEPSIS IN VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS FROM A LARGE GROUP OF NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS. – 2012<sup>31</sup>**

Se analizaron los resultados de todos los cultivos obtenidas de neonatos VLBW ingresados en 313 UTIN entre 1997 y 2010. Más de 108.000 niños VLBW fueron admitidos durante el período de estudio. Sepsis de inicio temprano ocurrió en 1.032 lactantes, y sepsis de inicio tardío ocurrió en 12.204 lactantes. Los organismos gramnegativos fueron los patógenos más comúnmente aislados en la sepsis de inicio temprano, y los organismos Gram-positivos fueron aislados con mayor frecuencia en la sepsis tardía. La sepsis de

inicio temprano y tardío se asoció con un mayor riesgo de muerte controlando otros factores de confusión (odds ratio 1,45 [intervalo de confianza del 95% [CI] 1,21,1,73], y OR 1,30 [IC del 95% 1,21, 1,40], respectivamente). La mortalidad general en los recién nacidos VLBW con sepsis precoz y tardía es mayor que en lactantes con cultivos gram-negativos.

**LATE-ONSET BLOODSTREAM INFECTIONS (LO-BSI) OF VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS: DATA FROM THE POLISH NEONATOLOGY SURVEILLANCE NETWORK IN 2009-2011. – 2014<sup>32</sup>.**

Se realizó un estudio prospectivo continuo, la vigilancia cubrió 1.695 lactantes de seis unidades de cuidados intensivos neonatales polacos que participaron en la Red de Vigilancia de Neonatología Polaca del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011 cuyo peso al nacer era <1501 gramos (VLBW) en los que se diagnosticó LO-BSI > 72 horas después del parto. Los pacientes del caso LO-BSI fueron definidos de acuerdo con NeokISS. 427 episodios de LO-BSI fueron diagnosticados con una frecuencia de 25,3% y una densidad de incidencia de 6,7 / 1000 pacientes-días (pds). Los resultados de nuestro análisis multivariante demostraron que los procedimientos quirúrgicos y menor edad gestacional se asociaron significativamente con el riesgo de LO-BSI. Los catéteres intravasculares se utilizaron en lactantes con LO-BSI significativamente más frecuente y / o de mayor duración: catéteres venosos centrales (CVC) (OR 1,29) y catéteres venosos periféricos (PVC 2,8), la duración total Nutrición parenteral total (13 vs 29 días, OR 1,81). La incidencia de LO-BSI se asoció significativamente con el aumento de la duración de la ventilación mecánica (VM) (OR 2,65) o de la presión positiva continua de las vías respiratorias (ORP 2,51), Y la duración del uso de antibióticos (OR 2,98). La ocurrencia de más de una infección se observó con frecuencia (OR 9.2) con VLBW con LO-BSI. Los microorganismos aislados en lactantes con LO-BSI fueron dominados por cocos Gram-positivos y predominantemente por estafilococos coagulasa-negativos (62,5%). El factor de riesgo independiente para LO-BSI en los recién nacidos VLBW es: edad gestacional baja y necesidad de cirugía.

### **LATE-ONSET BLOODSTREAM INFECTIONS IN PRETERM INFANTS: A 2-YEAR SURVEY – 2012<sup>33</sup>.**

Se realizó un estudio con los registros de todos los recién nacidos prematuros (<37 semanas de gestación) nacidos entre 2004 y 2005 y hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante > 3 días fueron recuperados para este estudio retrospectivo de casos y controles. Un total de 108 de 1459 prematuros (7,4%) tuvieron 142 episodios de LO-BSI. La tasa de LO-BSI más alta (44%) fue entre 198 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 g). Los organismos causales más comunes fueron Staphylococcus coagulasa negativa y Klebsiella (60% y 13%, respectivamente). La estancia hospitalaria media fue de 64 días para los recién nacidos prematuros LO-BSI versus 48 días para los neonatos prematuros no LO-BSI. Las malformaciones congénitas y los catéteres periféricos fueron factores de riesgo independientes para LO-BSI. Las tasas brutas de mortalidad fueron de 6,9% (LO-BSI) y 3,0% (no LO-BSI), con una mortalidad atribuible a LO-BSI del 3,9%. Se concluye del estudio que LO-BSI con frecuencia afecta a bebés de muy bajo peso al nacer. Las estrategias para prevenir LO-BSI deben dirigirse a catéteres periféricos.

### **NEONATAL INFECTIONS IN ENGLAND: THE NEONIN SURVEILLANCE NETWORK. – 2011<sup>34</sup>.**

Se realizó una vigilancia multicéntrica prospectiva mediante una base de datos en 12 unidades neonatales inglesas, se estudia a los recién nacidos admitidos en 2006-2008, un total de 542 pacientes. Con la inclusión de estafilococos coagulasa negativos (CoNS), la incidencia de todas las infecciones neonatales fue de 8/1000 nacidos vivos y 71/1000 neonatales (2007-2008). La mayoría de las infecciones ocurrieron en bebés prematuros (<37 semanas) y bajo peso al nacer (<2500 g) (82% y 81%, respectivamente). La incidencia de sepsis de inicio temprano (EOS, ≤ 48 h de edad) fue de 0,9 / 1000 nacidos vivos y 9/1000 de admisiones neonatales, y Streptococcus del grupo B (58%) y Escherichia coli (18%) fueron los organismos más comunes. La incidencia de sepsis de inicio tardío (LOS, > 48 h de edad) fue de 3/1000 nacidos vivos y 29/1000 ingresos neonatales (7/1000 nacidos vivos y 61/1000 admisiones incluyendo CoNS) y los organismos más comunes fueron CoNS (54 Enterobacteriaceae (21%) y Staphylococcus aureus (18%, 11% de los cuales fueron resistentes a la meticilina). Los hongos representaron el 9% de

LOS (72% *Candida albicans*). La mayoría de los patógenos causantes de EOS (95%) y LOS (84%) fueron susceptibles a las combinaciones empíricas de antibióticos de primera línea comúnmente utilizadas de penicilina / gentamicina y flucloxacilina / gentamicina, respectivamente (excluyendo CoNS).

#### **ASSOCIATION OF LATE-ONSET NEONATAL SEPSIS WITH LATE NEURODEVELOPMENT IN THE FIRST TWO YEARS OF LIFE OF PRETERM INFANTS WITH VERY LOW BIRTH WEIGHT – 2014<sup>35</sup>**

Se trata de un estudio tipo cohorte de recién nacidos con un peso al nacer <1.500 g y de edad gestacional inferior a 32 semanas, ingresados en la UCI con hasta 48 horas de vida y seguidos en la consulta ambulatoria de seguimiento Prematuros con VLBW hasta 2 años de edad corregida, un total de 411 prematuros con VLBW eran elegibles. La edad gestacional media fue de  $29 \pm 2.2$  semanas y el peso al nacer medio fue de  $1.041 \pm 281$  gramos. Sepsis de inicio tardío ocurrió en 94 prematuros con VLBW (22,8%). Los recién nacidos VLBW con infección Gram-positiva mostraron déficit motor con respecto al grupo no séptico, 68,8% frente a 29,3%, respectivamente (OR 6; 1,6-21,8,  $p = 0,006$ ); El desarrollo cognitivo fue similar entre los grupos. La tasa general de mortalidad por infección fue del 26,7%; Considerando los patógenos, las tasas fueron 18,7% para *Staphylococcus coagulasa-negativo*, 21,8% para bacterias Gram-positivas, y 50% para bacterias Gram-negativas y hongos. Se llega a la conclusión de que La sepsis neonatal tiene una influencia significativa en el desarrollo neurológico tardío a los 2 años de edad corregida en los neonatos prematuros con VLBW, y las infecciones Gram positivas están asociadas con déficit motor.

#### **EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DEATHS OF PREMATURE INFANTS IN A REFERRAL HOSPITAL FOR HIGH-RISK PREGNANCIES - 2012<sup>36</sup>**

Estudio retrospectivo transversal de lactantes prematuros en una unidad de cuidados intensivos entre 2008 y 2010. Un análisis bi-variado utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, la prueba exacta de Fisher o una prueba de chi-cuadrado para las tendencias lineales. Se estudiaron 293 lactantes prematuros.. La mortalidad se concentró en el período neonatal, especialmente en el período neonatal temprano, y se asoció con prematuridad extrema, tamaño pequeño para la edad gestacional y puntuación de Apgar <7 a los 5



minutos después del nacimiento. La sepsis tardía también se asoció con una mayor probabilidad de muerte neonatal, y los corticosteroides prenatales fueron protectores contra las muertes neonatales y tempranas, el estudio enfatiza la necesidad de implementar estrategias que promuevan la lactancia materna y reduzcan la mortalidad neonatal y su componente temprano.

#### **EARLY AND LATE ONSET SEPSIS IN LATE PRETERM INFANTS.- 2009<sup>37</sup>.**

Se trata de un estudio observacional de cohorte de lactantes <121 días de edad (119.130 lactantes menores o igual a 3 días de vida y 106.142 lactantes entre 4 y 120 días de vida) con edad gestacional estimada al nacer entre 34 y 36 semanas, 248 unidades de cuidados intensivos neonatales en los Estados Unidos entre 1996 y 2007. Durante el período de estudio, la incidencia acumulada de sepsis precoz y tardía fue de 4,42 y 6,30 episodios por 1000 admisiones, respectivamente. Los organismos Gram-positivos causaron la mayoría de los episodios de sepsis de inicio temprano y tardío. Los bebés con sepsis de inicio temprano causados por organismos gramnegativos y lactantes con sepsis de inicio tardío tenían más probabilidades de morir que sus compañeros con hemocultivos estériles (odds ratio [OR]: 4,39, IC del 95%: 1,71-11,23,  $p = 0,002$ ; Y OR: 3,37, IC del 95%: 2,35-4,84,  $P < 0,001$ , respectivamente).

#### **LATE-ONSET SEPTICEMIA IN A NORWEGIAN NATIONAL COHORT OF EXTREMELY PREMATURE INFANTS RECEIVING VERY EARLY FULL HUMAN MILK FEEDING.- 2005<sup>38</sup>.**

Se realiza un estudio prospectivo de todos los infantes nacidos en Noruega entre 1999 y 2000 con edad gestacional <28 semanas o peso al nacer de menos de 1000g. Modelos de regresión Cox, incluyendo modelos que permiten las co-variables tiempo-dependientes, fueron aplicados en el análisis de LOS. De 464 lactantes elegibles, 462 (99,6%) fueron inscritos y 405 (87,7%) sobrevivieron hasta el día 7. LOS fue diagnosticado para 80 (19,7%). Los patógenos predominantes fueron estafilococos coagulasa negativos, seguidos de *Candida* spp. Las tasas de letalidad asociadas con septicemia fueron 10% en general y 43% para la septicemia por *Candida* spp. Se diagnosticó enterocolitis necrotizante o perforación intestinal en 19 lactantes (4%). La alimentación enteral con leche materna se inició en el tercer día para

el 98% de los pacientes y el 92% recibió alimentación enteral completa (FEF) con leche materna en la tercera semana. Ambos, índices altos de riesgo clínico para bebés y un catéter venoso umbilical in situ a los 7 días de edad predijeron significativamente LOS. Sin embargo, el factor de riesgo global más influyente para LOS fue el número de días sin establecimiento de FEF con leche humana, con un riesgo relativo ajustado de 3,7 (2,0-6,9) para LOS si FEF no se estableció en la segunda semana de vida. Se llega a la conclusión que la incidencia y la tasa de letalidad de septicemia para esta cohorte de recién nacidos extremadamente prematuros fueron inferiores a los valores en estudios comparables. La principal diferencia, comparada con otros estudios, fue la práctica de la alimentación, y los datos sugieren que la alimentación enteral muy temprana con leche humana reduce significativamente el riesgo de LOS entre prematuros extremos.

## 2.2. BASES TEÓRICAS

La etapa neonatal representa el periodo de vida más vulnerable para la supervivencia infantil.

La sepsis neonatal tardía es una causa importante de morbilidad y mortalidad entre la población infantil principalmente neonatos<sup>12</sup>. Numerosos factores contribuyen a una alta incidencia de infección, incluyendo prematuridad, muy bajo peso al nacer, acceso intravascular prolongado, nutrición enteral, ventilación mecánica prolongada, hospitalización, el uso de antibióticos de amplio espectro y prácticas nutricionales.

Aunque la incidencia de sepsis en recién nacidos prematuros tardíos es baja, el potencial de resultados adversos graves, incluyendo la muerte, es tan importante que los cuidadores deben tener un umbral bajo para la evaluación y el tratamiento de la posible sepsis en neonatos, a nivel nacional el Ministerio de salud del Perú señala que la primera causa de defunción neonatal está relacionada a prematuridad – inmadurez, seguida por las infecciones.<sup>11</sup>.

## SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal es un síndrome clínico en un infante de 28 días de vida o más joven, que se manifiesta por los signos sistémicos de la infección y el aislamiento de un patógeno bacteriano de la corriente sanguínea<sup>14</sup>. No existe una definición de consenso para la sepsis neonatal. Se clasifica según la edad a la que presenta los síntomas en:

- **Sepsis neonatal temprana (EOS):** se define como el inicio de los síntomas antes de los 7 días de edad, aunque algunos expertos limitan la definición a las infecciones que ocurren dentro de las primeras 72 horas de vida<sup>44</sup>.
- **Sepsis neonatal tardía (LOS):** generalmente se define como el inicio de los síntomas a  $\geq 7$  días de edad. Similar a la sepsis de inicio temprano, hay variabilidad en su definición, que van desde un inicio a  $> 72$  horas de vida a  $\geq 7$  días de edad<sup>44</sup>. La mayoría de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos recientes alrededor del mundo la definen como aquella infección que ocurre a partir de las 72 horas de vida<sup>3 4</sup>.y se considera hasta los 28 días de vida aunque en diversos estudios lo consideran hasta 30, 90 hasta 120 días de vida principalmente en estudios de prematuros de muy bajo peso al nacer<sup>37</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio del año 2012 por la OMS nos da a conocer que la prematuridad, las complicaciones asociadas al parto y las infecciones son las principales causas de mortalidad neonatal. En conjunto, estas tres causas representan el 71% de todas las muertes en el periodo neonatal y 28.7% de todas las muertes en menores de 5 años<sup>2</sup> incluyendo que la sepsis tardía es una causa importante de morbilidad y mortalidad entre la población infantil principalmente neonatos<sup>2</sup>. En 2010, en todo el mundo, murieron 7.6 millones de niños menores de 5 años, principalmente por causas infecciosas, incluida la sepsis; las muertes neonatales representaron el 40% del total de vidas perdidas<sup>12</sup>.

En los Estados Unidos, unos 36% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación completada sufren al menos un episodio de infección de la corriente sanguínea durante su hospitalización con una mortalidad asociada de hasta un 50%<sup>6</sup>. En comparación con los recién nacidos a término, la sepsis en los neonatos prematuros es hasta 1000 veces más frecuente y se asocia con mayores tasas de mortalidad y discapacidades del desarrollo neurológico de por vida<sup>29 5 10</sup>.

En los países en desarrollo las infecciones son responsables entre el 8% y 80% de todas las causas de muerte neonatal y hasta del 42% de las causas de muerte en la primera semana de vida<sup>51</sup>. La incidencia de sepsis neonatal en países en desarrollo varía entre 49–170 por cada 1000 nacimientos vivos<sup>39</sup>

En el año 2014 el Ministerio de salud del Perú señala que la sepsis neonatal esta entre una de las principales causas de años de vida saludable perdidos para la población de 0 a 4 años<sup>40</sup>, y es la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal en el país<sup>41</sup>.

## **ETIOLOGIA**

Las infecciones de inicio tardío pueden ser adquiridas por los siguientes mecanismos:

- ✓ Transmisión vertical, dando como resultado una colonización neonatal inicial que evoluciona hacia una infección posterior
- ✓ Transmisión horizontal desde el contacto directo con proveedores de atención o fuentes ambientales

Se ven asociados principalmente a patógenos adquiridos en el periodo post-natal, principalmente cocos Gram positivos y Klebsiella<sup>11</sup>. Sin embargo, En países en vías de desarrollo, es infrecuente encontrar Streptococcus del grupo B como causa de sepsis neonatal; en estos países predominan las infecciones por Gram negativos.

### **(1) Staphylococcus coagulasa negativo (CoNS) y Staphylococcus aureus**

CoNS han surgido como el patógeno aislado más comúnmente aislada entre infantes con muy bajo peso al nacer (VLBW) con LOS y se asocian con 22-55% de infecciones entre infantes con VLBW<sup>42</sup>. Staphylococcus aureus se asocia con 4-8% a Staphylococcus comúnmente coloniza la piel humana y las membranas mucosas y es capaz de adherirse a las superficies de plástico con la consiguiente formación de biofilms. Estos biofilms protegen a las bacterias de la penetración de antibióticos y pueden producir sustancias que les ayudarán a evadir el sistema inmunológico. Aunque las infecciones de CoNS suelen ser secundarias a Staphylococcus epidermidis, también se han reportado otras cepas como S. capitis, S. haemolyticus y S. hominis. Se ha aislado Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) en el 28% de las infecciones estafilocócicas en neonatos prematuros Sin diferencias significativas entre el MRSA y los organismos susceptibles a la meticilina en términos de morbilidad, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria. En general, el 25% de los niños infectados con MRSA mueren, sin diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre niños infectados con SARM o MSSA.

En cuanto a la producción de toxinas, los CONS no son tan virulentos como las bacterias Gram-negativas y los hongos, lo que explica en parte la menor tasa de complicaciones infecciosas a corto plazo, así como la mortalidad asociada con la sepsis de CONS.

Por lo contrario está asociado al riesgo de secuelas del desarrollo neurológico, como el deterioro cognitivo y psicomotor, la parálisis cerebral y el deterioro de la visión era independiente del tipo de patógeno, lo que indica que los CONS son capaces de ejercer un efecto perjudicial a largo plazo sobre el huésped, en particular sobre los más inmaduros Con un peso al nacer <1000g<sup>43</sup>

### **(2) Organismos Gram-negativos**

Los organismos Gram-negativos están asociados con aproximadamente un tercio de los casos de LOS, pero el 40-69% de las muertes debidas a sepsis en este grupo de edad. La transmisión se produce por manos de los

trabajadores de la salud, la colonización del tracto gastrointestinal, la contaminación de la nutrición parenteral total o fórmulas y dispositivos de cateterismo de la vejiga. Los organismos Gram-negativos más comunes aislados incluyen E. Coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter y Serratia. En algunos casos, la serie Klebsiella es reconocida como el agente gramnegativo más común asociado con LOS, que oscila entre el 20-31% de los casos. Las infecciones debidas a Pseudomonas se han asociado con la mayor mortalidad. Citrobacter se asocia únicamente con abscesos cerebrales, pero la diseminación puede ocurrir a otros órganos. Su capacidad para sobrevivir intracelularmente se ha relacionado con la capacidad de crear infecciones crónicas del SNC y abscesos.

### **(3) Infecciones por Cándida**

Las infecciones debidas a las especies de cándida son la tercera causa principal de LOS en los prematuros. Entre los factores de riesgo de infección figuran el bajo peso al nacer, el uso de antibióticos de amplio espectro, el sexo masculino y la falta de alimentación enteral.<sup>68</sup> C. albicans y C. parapsilosis son las especies más comúnmente asociadas con la enfermedad en neonatos. Los resultados deficientes, incluyendo tasas de mortalidad más altas y deterioro del neurodesarrollo, se han asociado con la capacidad de los organismos para expresar rasgos de virulencia tales como factores de adherencia y sustancias citotóxicas. Cándida crece fácilmente en medios de cultivo de sangre, pero su aislamiento puede requerir mayores volúmenes de sangre que normalmente se obtienen en recién nacidos y por lo tanto múltiples culturas pueden ser necesarias para documentar la infección y el aclaramiento. Entre los que tienen un cultivo CSF positivo, hasta un 50% tendrán un cultivo sanguíneo negativo; La discordancia de los cultivos de sangre y CSF subraya la necesidad de un LP.<sup>68</sup> También se recomienda la eliminación rápida de los catéteres contaminados basándose en la capacidad de las especies de Cándida de crear biofilms así como mejores tasas de supervivencia y resultados de desarrollo nervioso en pacientes De la infección.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas sutiles hasta choque séptico profundo. Los signos y síntomas de la sepsis son inespecíficos e incluyen inestabilidad a la temperatura (principalmente fiebre), irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios (por ejemplo, taquipnea, gruñidos, hipoxia), mala alimentación, taquicardia, mala perfusión e hipotensión.

Debido a que los signos y síntomas de la sepsis pueden ser sutiles e inespecíficos, es importante identificar a los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis y tener un alto índice de sospecha de sepsis cuando un bebé se desvía de su patrón habitual de actividad o alimentación.

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal incluyen:

Síntomas fetales y de parto - Los siguientes signos de sufrimiento fetal y neonatal durante el parto y parto pueden ser indicadores tempranos de sepsis neonatal:

- Taquicardia fetal intraparto, que puede deberse a infección intraamniótica.
- Líquido amniótico teñido de meconio, que se asocia con un doble riesgo aumentado de sepsis
- Punta de Apgar  $\leq 6$ , que se asocia con un riesgo aumentado de 36 veces de sepsis
- Inestabilidad de temperatura - La temperatura de un infante infectado puede ser elevada, deprimida o normal. Los bebés a término con sepsis tienen más probabilidades de ser febriles que los prematuros que tienen más probabilidades de ser hipotérmicos. La elevación de la temperatura en los lactantes a término es preocupante y, si es persistente, es altamente indicativo de la infección.
- Síntomas respiratorios y cardiocirculatorios - Los síntomas respiratorios y cardiocirculatorios son comunes en neonatos infectados. Aproximadamente el 85 por ciento de los recién nacidos con sepsis precoz se presentan con dificultad respiratoria (p. Ej., Taquipnea, gruñidos, quemazón, uso de músculos accesorios). La apnea es menos común, ocurriendo en el 38 por ciento de los casos, y es más probable en prematuros que en bebés a término. La apnea es un síntoma clásico que se presenta en la sepsis de

EGB de inicio tardío. La enfermedad de inicio precoz puede estar asociada con la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN).

La taquicardia es un hallazgo común en la sepsis neonatal pero no es específica. También puede ocurrir bradicardia. La mala perfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de la sepsis, pero estos tienden a ser hallazgos tardíos.

Síntomas neurológicos - Las manifestaciones neurológicas de la sepsis en el recién nacido incluyen letargo, tono pobre, mala alimentación, irritabilidad y convulsiones. Las convulsiones son una presentación poco común de la sepsis neonatal, pero están asociadas con una alta probabilidad de infección. En un estudio prospectivo en una sola unidad neonatal, el 38 por ciento de los neonatos con convulsiones se encontró que la sepsis como la etiología. Convulsiones son una característica de presentación en el 20 al 50 por ciento de los niños con neonatal meningitis.

## **DIAGNOSTICO DE SEPSIS**

A diferencia de pacientes mayores, los recién nacidos manifiestan signos clínicos de infección inespecíficos. Muchas de las complicaciones de la prematuridad como el síndrome de dificultad respiratoria o las malformaciones cardiacas congénitas pueden presentarse de forma parecida a la sepsis neonatal y en ocasiones son indiferenciables clínicamente.

La utilidad de pruebas de laboratorio como el hemograma y la proteína C reactiva (PCR) también es limitada. Si bien algunos parámetros como la neutropenia o un alto índice de neutrófilos inmaduros/totales aumentan la posibilidad de infección, la sensibilidad de estas pruebas es baja. La PCR ha demostrado tener un alto valor predictivo negativo, por lo que su uso ha sido propuesto en el manejo de sepsis para limitar el tiempo de duración de cobertura antibiótica. Sin embargo, esta prueba varía dependiendo de factores como ruptura prematura de membranas, uso de esteroides antenatales y edad gestacional, limitando su uso. Por esto, en el diagnóstico de sepsis neonatal se sugiere utilizar una combinación de pruebas auxiliares en lugar de un solo



parámetro. Igualmente, por la baja sensibilidad de las pruebas clásicas, se ha propuesto el uso de nuevos marcadores inflamatorios como procalcitonina, perfiles de citoquinas, citometría de flujo o angiopoyetina para hacer el diagnóstico. Lamentablemente, muchos de estas pruebas no se encuentran disponibles en nuestro medio o son muy costosas.

El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30–40%. Si se usan 3 ml la sensibilidad sube hasta 70–80%. Lamentablemente, en la práctica el volumen inoculado promedio es menor a 0.5 ml, dado que es difícil tomar mayores volúmenes por el tamaño/peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que pueden presentar como complicación del episodio de sepsis. Utilizar hemocultivos seriados tampoco parece solucionar completamente el problema, aunque es recomendable.

Recientemente, se ha evaluado el uso de la reacción en cadena de polimerasa para mejorar el diagnóstico de sepsis neonatal. La ventaja de este método es el poco volumen sanguíneo que requiere, además de la posibilidad de identificar al patógeno aun después de haber recibido antibióticos el paciente. Sin embargo, el beneficio de esta prueba aún se encuentra en estudio. Localmente no es una prueba disponible en los laboratorios clínicos.

Todo esto crea una gran incertidumbre en los médicos tratantes. En ocasiones, por temor a un deterioro del paciente, se decide clasificar de “sepsis” a un episodio e iniciar antibióticos sin tener un diagnóstico claro. Si bien esto es aceptable inicialmente por la alta vulnerabilidad de estos pacientes “inmunodeficientes”, cada sospecha de sepsis debe ser evaluada para definir qué tan sólido es el diagnóstico y decidir por la continuación o suspensión de los antibióticos administrados. El uso de antibióticos de amplio espectro y el tratamiento prologando se ha visto asociado a mayor resistencia antibiótica en las UCI neonatales. Adicionalmente, se ha encontrado asociación entre el uso

indiscriminado de antibióticos y efectos adversos en el neonato como candidiasis invasiva, enterocolitis necrotizante y muerte.

Con el objetivo de lograr un diagnóstico preciso de sepsis neonatal se han publicado diversos criterios diagnósticos. Inicialmente los criterios se basaron en las definiciones de sepsis en el adulto de Bone et al, quien definió sepsis como la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más un foco infeccioso<sup>44</sup>. Esta definición ha sido adaptada a la población pediátrica y neonatal por diversos autores<sup>45 46</sup>. Sin embargo, la utilidad de estas definiciones ha sido cuestionada<sup>47</sup>.

Los criterios para definir los grados de certeza de sepsis neonatal fueron creados en un consenso internacional por expertos. Debido a la dificultad de aislar un patógeno en neonatos Haque et al han propuesto definiciones de sepsis neonatal tardía basándose en variables clínicas y de laboratorio.

#### **i. DEFINICION DE SEPSIS NEONATAL CONFIRMADA**

Los episodios en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo son catalogados como sepsis confirmada.

Para considerar un episodio como sepsis confirmada es necesario aislar el mismo *Staphylococcus Coagulasa Negativo* (CoNS) en dos hemocultivos; o en un hemocultivo y un cultivo de un sitio normalmente estéril (líquido cefaloraquídeo, líquido articular, líquido pleural, etc.); o en un hemocultivo y adicionalmente tener una PCR elevada.

#### **ii. DEFINICIÓN DE SEPSIS NEONATAL DEFINIDA CLINICAMENTE**

Aquellos casos en los que no se logra aislar un patógeno pero existe una sepsis clínica son clasificados de acuerdo a las variables de laboratorio. Si el paciente tiene al menos 2 resultados de laboratorio alterados se considera una **sepsis probable**, indicando una alta sospecha de sepsis y que posiblemente la falta de aislamiento del germen se debe a la baja sensibilidad del hemocultivo. Si el paciente no cumple los criterios anteriores pero tiene un resultado de proteína C reactiva (PCR) mayor a 10mg/dl se clasifica como una **sepsis posible**, indicando un menor grado de certeza, es decir que hay una

incertidumbre en el diagnóstico, sin embargo este tampoco puede ser descartado. Cualquier episodio que no cumpla estos criterios es considerado como sepsis descartada. La sepsis probable y la sepsis posible han sido agrupadas bajo el nombre de sepsis definida clínicamente.

## **TRATAMIENTO**

Neonatos con signos y síntomas de sepsis requieren una pronta evaluación y la iniciación de la terapia con antibióticos. Debido a que los signos y síntomas de la sepsis son sutiles e inespecíficos, se realizan pruebas de laboratorio en cualquier lactante con factores de riesgo identificables y / o signos y síntomas relacionados con la sepsis. Este enfoque es consistente con las directrices publicadas por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC).

### **• TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA**

El uso apropiado de antibióticos es importante para salvar vidas y reducir las complicaciones. El uso indiscriminado aumenta el riesgo de microorganismos resistentes a múltiples fármacos y otras complicaciones, incluyendo las infecciones por *Candida* diseminadas y la enterocolitis necrotizante. Informes de enterococos resistentes a la vancomicina, organismos productores de beta lactamasas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) y *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Chryseobacterium meningosepticum* y *Serratia* están aumentando en la población neonatal, llamando a un uso juicioso de los antibióticos. Un estudio que miraba las prácticas de prescripción de antibióticos en cuatro UTIN encontró que aproximadamente el 28% de los cursos de antibióticos establecidos y el 24% de los días antibióticos eran inadecuados para la prescripción indicación. La causa más común de uso inapropiado fue la continuación excesiva de los antibióticos, en lugar de una iniciación inapropiada; Seguido por la incapacidad de dirigirse al patógeno específico una vez aislado. Los principios generales para el uso de antibióticos, así como programas eficaces de administración de antibióticos, pueden ayudar a disminuir el uso indebido de antibióticos en la UTIN. Estos programas requieren el desarrollo de directrices antibióticas, iniciativas de educación, acompañadas

de aprobación previa a la prescripción y revisión post-prescripción (es decir, modificación del régimen antibiótico empírico, optimización de la dosis, monitorización terapéutica, conversión antimicrobiana oral e interacciones medicamentosas). La participación y la comunicación estrechas entre un especialista en enfermedades infecciosas, un neonatólogo, un farmacéutico clínico, un personal de control de infecciones y de microbiología es esencial para el éxito del programa. Es importante documentar y medir el éxito de los programas de mayordomía, Sobre las prácticas de prescripción de antibióticos. La unidad de cuidados intensivos neonatales tiene características específicas en las prácticas de prescripción de antibióticos, ya que múltiples proveedores pueden participar en la decisión de iniciar, continuar o suspender los antibióticos; es importante adaptar los programas a esas características. Recientemente, los CDC lanzaron la campaña Get Smart for Healthcare, que se enfoca en mejorar el uso de antibióticos en hospitales y hospitales ambulatorios y ofrece herramientas para la implementación y mejora de los esfuerzos de mayordomía. Las indicaciones para el tratamiento antibiótico empírico incluyen: malestar, en cuanto a los síntomas, incluyendo la inestabilidad de la temperatura o los síntomas respiratorios, cardiocirculatorios o neurológicos, cuantificación de glóbulos blancos (LCR) de 20 a 30 células, corioamnionitis materna confirmada o sospechada.

El régimen antibiótico empírico debe incluir agentes activos contra GBS y otros organismos que causan sepsis neonatal (por ejemplo, E. coli y otros patógenos gram-negativos). La combinación de ampicilina y gentamicina o ampicilina y cefotaxima son regímenes potenciales que proporcionan cobertura empírica para estos organismos hasta que se disponga de resultados de cultivo. Generalmente se prefiere la ampicilina y la gentamicina; Sin embargo, los patrones locales de resistencia a los antibióticos deben ser considerados. En la era del IAP con GBS, aproximadamente el 30 por ciento de la sepsis precoz se debe a organismos gram-negativos resistentes a la ampicilina. La adición de una cefalosporina de tercera generación al tratamiento empírico de la sepsis precoz se justifica entre neonatos con sospecha de meningitis.

La ampicilina y la gentamicina siguen siendo los antibióticos preferidos para el tratamiento empírico de la sepsis neonatal de inicio precoz presunta. El aumento de *E. coli* resistente a ampicilina en algunos centros ha llevado a un mayor uso de cefalosporinas de tercera generación como parte del tratamiento empírico; Sin embargo, los estudios han demostrado una asociación potencial con el aumento de la mortalidad y el desarrollo de organismos multirresistentes asociados con esta práctica. Además, las cefalosporinas no son activas contra la listeria y el enterococo. En la cobertura de sepsis de aparición tardía con vancomicina debe considerarse, especialmente en los neonatos VLBW hospitalizados en riesgo de infección por CoNS.

El tratamiento definitivo debe elegirse basándose en la susceptibilidad a los antibióticos. No se requiere tratamiento combinado para organismos Gram-negativos para pacientes sin meningitis, y para pacientes con un organismo productor de B-lactamasa inducible (*Serratia*, *Proteus* indol positivo, *Citrobacter* y *Enterobacter*) se debe considerar el uso de carbapenem. La duración de la terapia se basa en el proceso de la enfermedad.

La anfotericina y el fluconazol siguen siendo los fármacos antimicóticos de elección para el tratamiento de la candidiasis neonatal. Se deben seguir los patrones locales de susceptibilidad si se aíslan *C. glabrata*, *C. krusei* o *C. lusitanae*, ya que la susceptibilidad de estas especies al fluconazol ya la anfotericina puede disminuir. La experiencia con el uso de equinocandinas (micafungina, caspofungina, anidulafungina) en neonatos continúa aumentando, pero su uso aún no está aprobado en esta población y su pobre penetración del SNC también es una preocupación. La micafungina es la equinocandina que ha sido estudiada más en la población neonatal y estos estudios muestran que pueden requerirse dosis más altas, especialmente para una mejor penetración del SNC<sup>48</sup>.

## **SEPSIS NEONATAL TARDIA EN PREMATUROS**

Según la Organización mundial de la Salud cada año nace en el mundo alrededor de 15 millones de bebés nacen antes de llegar a término, es decir, más de uno en 10 nacimientos, Agregado a esto la mayoría de los bebés prematuros que sobreviven sufren algún tipo de discapacidad de por vida, en particular, discapacidades relacionadas con el aprendizaje y problemas visuales y auditivos.

A nivel mundial, la prematuridad es la primera causa de mortalidad en los niños menores de cinco años. En casi todos los países que disponen de datos fiables al respecto, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando. Ello puede explicarse, entre otros factores, por una mejora de los métodos de evaluación; el aumento de la edad materna y de los problemas de salud materna subyacentes, como la diabetes y la hipertensión; un mayor uso de los tratamientos contra la infertilidad, que dan lugar a una mayor tasa de embarazos múltiples; y los cambios en las prácticas obstétricas, como el aumento de las cesáreas realizadas antes de que el embarazo llegue a término<sup>49</sup>.

Existen grandes diferencias en las tasas de supervivencia de los bebés prematuros, en función del lugar donde hayan nacido. Por ejemplo, más del 90% de los prematuros extremos (<28 semanas) nacidos en países en desarrollo muere en los primeros días de vida; sin embargo, en los países desarrollados muere menos del 10% de los bebés de la misma edad gestacional<sup>49</sup>

Así mismo el Ministerio de salud del Perú señala que la prematuridad, bajo peso al nacer y sepsis neonatal son unas de las principales causas de años de vida saludable perdidos para la población desde el nacimiento hasta los 4 años<sup>49</sup>

La incidencia de sepsis neonatal tardía ha aumentado paralelamente a la mejora de la supervivencia de los neonatos prematuros, especialmente en aquellos con muy bajo peso al nacer (VLBW), lo que indica el papel de la

hospitalización y los dispositivos médicos de mantenimiento de la vida en la patogénesis de LOS neonatal<sup>50</sup>

Del mismo modo, el 36,3% de los neonatos con edad gestacional (GA) <28 semanas tuvieron al menos un episodio de LOS, en comparación con el 29,6%, 17,5% y 16,5% de los prematuros moderadamente pretérmino (GA de 29-32 semanas) Además de la inmadurez, otros factores de riesgo bien documentados para el LOS incluyen el uso a largo plazo de intervenciones invasivas, tales como ventilación mecánica y cateterización intravascular, el fracaso de la alimentación enteral temprana con la leche materna , Una prolongada duración de la nutrición parenteral, la hospitalización, la cirugía y las enfermedades respiratorias y cardiovasculares subyacentes.

Las tasas de LOS son más comunes en los prematuros de bajo peso al nacer. Los estudios del NICHD NRN informan que ~ 21% de VLBW <1500 g, desarrollaron 1 o más episodios de hemocultivo confirmado LOS, con tasas inversamente relacionadas con la edad gestacional (58% a las 22 semanas de GA y 20% a las 28 semanas de GA)<sup>9</sup>. La profilaxis antibiótica intraparto no ha tenido un impacto en las tasas de sepsis de inicio tardío (LOS) Los neonatos prematuros VLBW están en riesgo particular de LOS en parte debido a hospitalización prolongada y uso prolongado de catéteres permanentes, tubos endotraqueales, Y otros procedimientos invasivos. Varios estudios han documentado tasas de LOS de 1,87-5,42, con tasas decrecientes a medida que aumenta el peso al nacer. Los estafilococos coagulasa negativos (CoNS) han surgido como los patógenos más comúnmente aislados entre los niños VLBW con LOS.

### **FACTORES DE RIESGO PERINATALES**

Los neonatólogos atribuyen la alta prevalencia de sepsis neonatal tardía a una combinación de factores ambientales y del huésped, incluyendo la inmadurez del sistema inmune neonatal, de las funciones de barrera de la piel, del tracto respiratorio y gastrointestinal, además de la interrupción de la piel o mucosa intactas, que puede ser debida a procedimientos invasivos (por ejemplo, catéter

intravascular), aumenta el riesgo de infección tardía. Por lo contrario la sepsis de inicio tardío se asocia rara vez con complicaciones obstétricas maternas<sup>51</sup>. Los factores metabólicos, incluyendo hipoxia, acidosis, hipotermia y trastornos metabólicos hereditarios (por ejemplo, galactosemia), son propensos a contribuir al riesgo ya la severidad de la sepsis neonatal. Se piensa que estos factores interrumpen las defensas del huésped del recién nacido (es decir, la respuesta inmunológica)<sup>57</sup>.

## **1. PESO AL NACIMIENTO<sup>52</sup>**

1. Bajo peso de nacimiento (BPN): 2.500 g a >1.500g
2. Muy bajo peso de nacimiento (MBPN): 1.500 g a >1.000g.
3. extremadamente bajo peso de nacimiento (EBPN):1.000 g a >500g.

La incidencia de LOS es inversamente asociada con el peso al nacer.

## **2. EDAD GESTACIONAL**

El 36,3% de los neonatos con edad gestacional (GA) <28 semanas tuvieron al menos un episodio de LOS, en comparación con el 29,6%, 17,5% y 16,5% de los prematuros moderadamente pretérmino (GA de 29-32 semanas)<sup>10</sup>.

La edad gestacional al momento del parto es una de las variables relacionadas con el riesgo de morbilidad neonatal. Usualmente la edad gestacional al momento del parto se determina con base en la fecha de última menstruación de la madre calculando el tiempo en semanas desde el primer día de la última menstruación normal (FUM) hasta la fecha del nacimiento. Con frecuencia ocurre que la fecha de última menstruación no es confiable por lo cual la recomendación es realizar una determinación de edad gestacional utilizando características somáticas del recién nacido (signos físicos y neurológicos) que se asocian con el grado de madurez y por lo tanto la edad gestacional.

Existen diferentes métodos para realizar determinar la edad gestacional por examen físico, entre ellos se encuentran las clasificaciones de Usher, Parkin, Dubowitz, Capurro y Ballard.



En el presente estudio usamos el método Capurro B, que es el más usado en el Hospital Maria Auxiliadora que evalúa 5 parametros físicos y se calcula con la siguiente formula: **EG = (puntuación +204)/7**

Basándonos en la clasificación de Gleason C. et al. Del año 2012 se divide la edad gestacional de la siguiente manera:

- (ii) Postmaduro: 42 semanas o más.
- (iii) A término: entre 37 y 41 semanas.
- (iv) Prematuro leve: entre 35 y 36 semanas.
- (v) Prematuro moderado: entre 32 y 34 semanas.
- (vi) Prematuro extremo:** menos de 32 semanas.

### **3. PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL**

Según las Tablas de Fenton<sup>53</sup> se puede clasificar en:

- (1) Adecuados para la edad gestacional (AEG): entre percentiles 10 - 90
- (2) Grandes para la edad gestacional (GEG): superior a percentil 90.
- (3) Pequeños para la edad gestacional (PEG): inferior al Percentil 10

Respecto a las causas que dan lugar a recién nacidos PEG, pueden agruparse en causas fetales, maternas, placentarias y ambientales.

En ocasiones no es posible determinar el origen de la restricción del crecimiento fetal, aun desplegando todos los medios técnicos disponibles.

### **PROCEDIMIENTOS INVASIVOS**

Es aquel procedimiento realizado por un profesional de la medicina en el cual el cuerpo es agredido química y/o mecánicamente o mediante inyecciones intradérmicas y/o subcutáneas, o se introduce un tubo o un dispositivo médico.

Dentro de diferentes estudios mencionados anteriormente se considera a los procedimientos invasivos una de las principales causas de sepsis neonatal tardía intrahospitalaria predominantemente en prematuros.

## **A. VENTILACIÓN MECÁNICA**

Se inserta un tubo de plástico a través de la nariz o la boca hasta la tráquea y se sopla aire o una mezcla de aire-oxígeno dentro y fuera de los pulmones bajo presión. La máquina hace la mayor parte o la totalidad de la respiración del bebé.

## **B. CATETER VENOSO CENTRAL**

Con canalización a través de una vena periférica (silásticos epicutáneos), canalización de la vena umbilical o punción percutánea directa (femoral o yugular). Cuando se prevea una duración prolongada (superior a dos semanas) y no sea posible un acceso epicutáneo ni umbilical, puede considerarse la colocación quirúrgica de un catéter venoso tunelizado de tipo Hickman o Broviac. Las arterias no deben utilizarse para administrar alimentación parenteral. Si no hay más remedio que usar la arteria umbilical, hay que añadir heparina (1 UI/mL) y retirar el calcio, que se administrará por otra vía.

## **C. CATETER VENOSO PERIFERICO**

Permite la administración de soluciones con osmolaridad < 800 mOsm/L . Sin embargo hay que tener en cuenta que a mayor osmolaridad menor tiempo de duración de las vías y mayor riesgo de flebitis y extravasación. Si se prevee una NP prolongada, es recomendable tener un acceso venoso central o administrar soluciones con menos de 700 mOsm/L, especialmente en prematuros muy inmaduros. El aporte de calcio por vía periférica no superará habitualmente 1,5 mEq/kg/día, por su efecto irritante.

## **D. SONDA OROGASTRICA**

La sonda orogástrica se recomienda en neonatos con dificultad respiratoria o malformaciones de coanas. La sonda nasogástrica puede utilizarse en todos los neonatos y se recomienda especialmente cuando se comienza a probar succión al pecho materno, para evitar interferencias en la cavidad oral.

La colocación de sonda transpilórica no es frecuente, por las dificultades que ofrece la técnica de colocación y las complicaciones asociadas al uso de la

misma se reserva para situaciones puntuales de intolerancia grave, cuando se han agotado la posibilidad de las alternativas habituales de elección

### **E. PRESION POSITIVA CONTINUA EN LA VIA AEREA (CPAP)**

Se colocan unos dientes cortos o una máscara por las fosas nasales o nariz, y el aire u oxígeno se sopla en una presión constante. Tu bebé lleva a cabo su propia respiración, pero la máquina ayuda a mantener los pulmones abiertos entre respiraciones.

#### **Oxígeno por sonda nasal**

Se utilizan un par de pequeños dientes para entregar oxígeno extra a través de las fosas nasales. Esta opción se utiliza cuando el bebé no necesita presión para mantener los pulmones abiertos, pero necesita un poco de oxígeno adicional para mantener los niveles suficientemente altos de oxígeno en su torrente sanguíneo. Una versión modificada de esto se llama Vapotherm, que permite entregar mayores niveles de oxígeno a través de sondas, y funciona de una manera similar a la CPAP.

#### **Incubadora con oxígeno**

Es posible controlar el nivel de oxígeno en la mayoría de las incubadoras. Esta es otra manera de ajustar la cantidad de oxígeno que respira tu bebé.

## **2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES**

- ✓ **PESO AL NACER.** El peso al nacer se refiere al peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento, para el presente estudio se va a elegir como parámetro 1500g, se divide en menores de 1500g y mayores e iguales a 1500g.
- ✓ **EDAD GESTACIONAL** El estudio se lleva a cabo en RN pretérmino, los cuales se clasificaremos en <34 semanas y >= a 34 semanas de edad gestacional obtenido por el método de Capurro B.
- ✓ **PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL.** Se utiliza las tablas de Fenton para comparar los percentiles en prematuros con lo que se clasifica en: (PEG): inferior al Percentil 10 y los (NO PEG): superior al percentil 10.

- ✓ **VENTILACIÓN MECÁNICA.** Se inserta un tubo de plástico a través de la nariz o la boca hasta la tráquea y se sopla aire o una mezcla de aire-oxígeno dentro y fuera de los pulmones bajo presión. La máquina hace la mayor parte o la totalidad de la respiración del bebé.
  
- ✓ **PRESION POSITIVA CONTINUA EN LA VIA AEREA (CPAP).** La colocación de unos dientes cortos o una máscara por las fosas nasales o nariz, y el aire u oxígeno se sopla en una presión constante. Tu bebé lleva a cabo su propia respiración, pero la máquina ayuda a mantener los pulmones abiertos entre respiraciones.
  
- ✓ **CATÉTER VENOSO CENTRAL.** Es la canalización a través de punción percutánea directa (femoral o yugular).
  
- ✓ **CATÉTER VENOSO PERIFÉRICO.** Se introduce en una vena un tubo delgado y flexible; por lo general, en el dorso de la mano, la parte inferior del brazo o el pie. Se introduce una aguja en una vía de acceso para extraer sangre o administrar líquidos
  
- ✓ **SONDA OROGÁSTRICA.** Es una técnica consistente en la introducción de un tubo flexible (silicona, poliuretano o teflón) en el estómago del paciente a través de la boca.
  
- ✓ **SEPSIS NEONATAL TARDIA.** Situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta entre los 3 días de vida hasta los primeros 28 días de vida.

## **CAPITULO III : HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1. HIPÓTESIS:**

#### **GENERAL**

Ho: Los factores de riesgo perinatales no están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el hospital maría auxiliadora en el año 2016

- Ha: Los factores de riesgo perinatales están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el hospital maría auxiliadora en el año 2016.

#### **ESPECÍFICAS**

Ho: Los factores dependientes del RN no están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.

- Ha: Los factores dependientes del RN están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.

Ho: La Ventilación a presión positiva con o sin intubación no es un factor de riesgo asociado a sepsis neonatal tardía en prematuros

- Ha: La Ventilación a presión positiva con o sin intubación es un factor de riesgo asociado a sepsis neonatal tardía en prematuros.

Ho: Los dispositivos médicos como catéter venoso periférico, catéter venoso central y sonda orogástrica no son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.

- Ha: Los dispositivos médicos como catéter venoso periférico, catéter venoso central y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.

### **3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN**

- Peso al nacer
- Edad gestacional
- Uso de ventilación mecánica
- Uso de presión positiva continua por vía aérea.
- Uso de catéter venoso central
- Uso de catéter venoso periférico.
- Uso de sonda orogástrica
- Diagnóstico de sepsis neonatal tardía.

## CAPITULO IV : METODOLOGÍA

### 4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio es de tipo Observacional, analítico de diseño caso – control, retrospectivo.

- **Observacional**, por cuanto no existe intervención. Es decir, no se manipulan las variables, sólo se las observa.
- **Analítico**, ya que se pretende estudiar y analizar la relación o asociación entre las 2 o más variables que se van a utilizar en el estudio.
- **Caso- control**, se selecciona una muestra de la población de riesgo y la otra que está libre de la enfermedad que será el grupo control donde se va a evaluar los factores de riesgo.
- **Retrospectivo**, ya que todos los casos fueron diagnosticados antes del estudio.

### 4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

#### POBLACIÓN

La población del presente estudio está conformado por los 564 recién nacidos prematuros del servicio de neonatología del Hospital María Auxiliadora durante el año 2016. A partir del universo de se seleccionan dos grupos de estudio: En el primer grupo de casos se estudiara a los prematuros con diagnóstico de sepsis neonatal tardía confirmada o definida clínicamente, y para el grupo control se toma en cuenta a los prematuros sin diagnóstico de sepsis neonatal tardía.

#### MUESTRA

Pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

#### SELECCION DE MUESTRA

Todos los recién nacidos prematuros con más de 72 horas de vida hasta los 28 días de vida en el hospital María Auxiliadora durante el año 2016

## TAMAÑO MUESTRA

Probabilístico aleatorio simple en un periodo entre Enero a Diciembre del 2016, con un OR: 2.5, Nivel de confianza de 0.95, poder estadístico de 0.8, se llega a la conclusión de que se necesita 60 casos para caso y 120 controles para cada comparación en una relación de 1:2.

## UNIDAD DE ANÁLISIS

Recién nacido pretérminos con más de 72 horas de vida hasta los 28 días de vida en el hospital María Auxiliadora durante el año 2016.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- CASOS
  - ✓ Recién nacidos de menos de 37 semanas de edad gestacional con tiempo de vida de más de 72 horas hasta los 28 días de vida del servicio de neonatología del Hospital María Auxiliadora en el año 2016 con diagnóstico de sepsis neonatal tardía con hemocultivo positivo o diagnóstico clínico y laboratorial.
  
- CONTROLES
  - ✓ Recién nacidos de menos de 37 semanas de edad gestacional con tiempo de vida de más de 72 horas hasta los 28 días de vida del servicio de neonatología del Hospital María Auxiliadora en el año 2016 sin diagnóstico de sepsis neonatal tardía.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos menores de 37 semanas que no han sido hospitalizados en el Hospital María Auxiliadora durante el año 2016
- Recién nacidos mayores de 37 semanas de vida.
- Recién nacido con menos de 72 horas de vida durante el año 2016

- Todo recién nacido en el Hospital María Auxiliadora durante el año 2016 cuyos datos o historia clínica estuvieran incompletos.

### 4.3. OPERACIONIZACIÓN DE VARIABLES

En primer lugar, se presentan a continuación una a una las variables utilizadas en el estudio de manera detallada. Así podremos encontrar la descripción de su denominación, tipo, naturaleza, medición, indicador, unidad de medida, instrumento, medición, definición operacional y definición conceptual. Luego podremos visualizar la Matriz de Operacionalización de Variables (**ver anexo 5**).

#### VARIABLE 1: PESO AL NACER

Variable: Peso al nacer	
Denominación	Peso al nacer
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Peso de recién nacido inmediatamente luego del parto, de acuerdo a la clasificación
Unidad de medida	1 Muy bajo peso al nacimiento: < 1500g 2 Sin muy bajo peso al nacer: ≥ 1500g
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Peso al nacimiento
Definición conceptual	Peso de recién nacido inmediatamente luego del parto



### VARIABLE 1: EDAD GESTACIONAL

Variable: Edad gestacional	
Denominación	Edad gestacional
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Semanas de vida intrauterina hasta el momento del nacimiento
Unidad de medida	1 prematuro < 34 semanas 2 prematuros tardíos ( $\geq 34$ a <37 semanas)
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Semanas de vida intrauterina.
Definición conceptual	Numero de semanas de embarazo desde la fecha de inicio de última regla, o medida impresión de maduración neonatal al terminar el embarazo con escalas (Capurro).

### VARIABLE 3: PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL

Variable: Peso para la edad gestacional	
Denominación	Peso para la edad gestacional
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Peso de recién nacido con relación a la edad estacional comparando con las tablas de Fenton
Unidad de medida	1 Pequeños para la edad gestacional (PEG): inferior al Percentil 10 2. No pequeños para la edad gestacional (PEG): superior al Percentil 10
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Relación entre la edad gestacional y el peso
Definición conceptual	Peso de recién nacido con relación a la edad estacional comparando con las tablas de Fenton

#### VARIABLE 4: VENTILACIÓN MECÁNICA

Variable: Ventilación mecánica	
Denominación	Ventilación mecánica
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Se inserta un tubo de plástico por la boca o nariz hasta la tráquea conectado a una máquina de presión positiva.
Unidad de medida	1 presenta ventilación mecánica 2 no presenta ventilación mecánica
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Presenta ventilación mecánica durante el tiempo de vida.
Definición conceptual	Se inserta un tubo de plástico a través de la nariz o la boca hasta la tráquea y se sopla aire o una mezcla de aire-oxígeno dentro y fuera de los pulmones bajo presión. La máquina hace la mayor parte o la totalidad de la respiración del bebé.

#### VARIABLE 5: PRESION POSITIVA CONTINUA EN LA VIA AEREA (CPAP).

Variable: PRESION POSITIVA CONTINUA EN LA VIA AEREA (CPAP)	
Denominación	CPAP
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Uso de CPAP durante la hospitalización
Unidad de medida	1 Uso CPAP 2 No uso CPAP
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Se le coloco CPAP
Definición conceptual	La colocación de unos dientes cortos o una máscara por las fosas nasales o nariz, y el aire u oxígeno se sopla en una presión constante. El recién nacido lleva a cabo su propia respiración, pero la máquina ayuda a mantener los pulmones abiertos entre respiraciones.

## VARIABLE 6: CATÉTER VENOSO CENTRAL

Variable: Cateter venoso central	
Denominación	CVC
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Se realiza cateterización de vena central al recién nacido
Unidad de medida	1 presenta CVC 2 no presenta CVC
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Presenta cateterización de vena central
Definición conceptual	Es la canalización a través de punción percutánea directa (femoral o yugular).

## VARIABLE 7: CATETER VENOSO PERIFERICO

Variable: Catéter venoso periférico	
Denominación	CVP
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Se realizó cateterización venosa periférica a recién nacido
Unidad de medida	1 presenta CVP 2 no presenta CVP
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Presenta cateterización de vena periférica durante su hospitalización
Definición conceptual	Se introduce en una vena catéter (un tubo delgado y flexible); por lo general, en el dorso de la mano, la parte inferior del brazo o el pie. Se introduce una aguja en una vía de acceso para extraer sangre o administrar líquidos.

## VARIABLE 8: SONDA OROGÁSTRICA

Variable: Sonda orogástrica	
Denominación	SO
Tipo	Independiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Uso de sonda oro gástrica
Unidad de medida	1 presenta asfixia perinatal 2 no presenta asfixia perinatal
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Uso de sonda oro gástrica durante la hospitalización
Definición conceptual	Es una técnica consistente en la introducción de un tubo flexible (silicona, poliuretano o teflón) en el estómago del paciente a través de la boca.

## VARIABLE 9: SEPSIS NEONATAL TARDIA

Variable: Sepsis neonatal tardía	
Denominación	Sepsis neonatal tardía
Tipo	Dependiente
Naturaleza	Cualitativa
Escala de medición	Nominal
Indicador	Diagnóstico medico
Unidad de medida	1 presenta Sepsis neonatal tardía 2 no presenta Sepsis neonatal tardía
Instrumento	Historias clínicas
Dimensión	Biológica
Definición operacional	Presenta diagnóstico de sepsis neonatal tardía, el
Definición conceptual	Los episodios en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo. Se considera confirmada cuando los episodios en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo. Se considera a signos clínicos de infección, con exámenes de laboratorio que apoyan al diagnóstico, PCR elevado pero sin hemocultivo positivo.

## 4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

La información fue recolectada de las historias clínicas de los pacientes y se registró en una ficha de recolección de datos confeccionada (ANEXO 6)

## 4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Inicialmente, para poder realizar el estudio en el hospital María Auxiliadora se solicita la autorización del Comité Institucional de Ética en Investigación, con la autorización, ya se puede solicitar a la Oficina de estadística del hospital para obtener acceso a las historias clínicas y los números de historias clínicas con diagnóstico de sepsis neonatal mediante el CIE-10.

Se recolecto los números de historias clínicas de los recién nacidos prematuros del hospital con permiso de la Jefatura del Servicio de Neonatología, revisando los libros de nacimientos del servicio.

Seguidamente, se realizó comparación entre los datos obtenidos para obtener la población para el estudio, prematuros con y sin diagnóstico de sepsis neonatal tardía, para realizar el muestreo se utilizó aleatorización simple por internet para obtener las 180 historias conformantes de la muestra para el estudio, con los números de historias se recurre a los archivos de historias clínicas para solicitar las historias clínicas respectivas, de los cuales se obtuvieron datos demográficos y clínicos. Los datos se colocaron en una ficha de recolección de datos.

A continuación, se seleccionaron dos grupos: recién nacidos prematuros con diagnóstico clínico de sepsis neonatal tardía (más de las 72 horas) diagnosticados por clínica y/o hemocultivos positivos y los controles que son recién nacidos pretérminos vivos seleccionados a partir de los cuales no se diagnosticó sepsis neonatal tardía.

Por último, se realizó el control de calidad de las fichas de recolección de datos verificando que los datos estuvieran completos para realizar el análisis estadístico.

## 4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El método que se emplea para el análisis de los datos es la estadística analítica orientado a la elaboración y obtención de las principales medidas del estudio. Se utilizarán  $\chi^2$ . Para demostrar la intensidad de asociación entre las variables dependientes e independientes, se utilizará la estimación del riesgo mediante el Odds Ratio. Asimismo, todos los datos serán procesados con un nivel de significancia estadística con  $p < 0.05$ , del mismo modo se realizará el análisis regresional logístico para determinar los factores que independientemente presentan mayor riesgo que los otros.

Para el análisis de los datos se usará el software estadístico IBM SPSS v.22 (Statistical Package for Social and Sciences) y también para la elaboración de algunos gráficos se utilizará Microsoft Excel.

## CAPITULO V : RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADO

De los 564 neonatos pretérminos que cumplían los criterios de inclusión se tomó una muestra aleatoria simple para el estudio que estuvo constituido por 180 neonatos pretérminos de los cuales 60 eran diagnosticados con sepsis neonatal tardía (casos) y 120 controles. La media de la edad gestacional y el peso al nacer fueron  $34 \pm 1.6$  semanas y  $2220 \pm 501$ g respectivamente.

**Tabla n°1.** Descripción de la edad gestacional y peso al nacer en caso y control

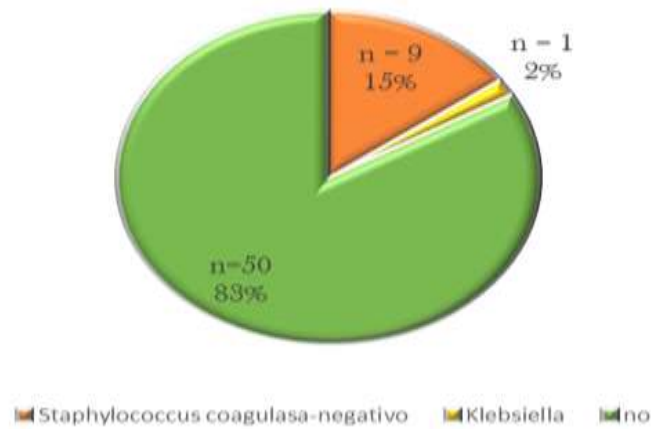
	CASO	CONTROL
EDAD	$33 \pm 2$ semanas	$35 \pm 1$ semanas
PESO AL NACER	$1904\text{g} \pm 528$ g	$2378\text{g} \pm 405\text{g}$

Al realizar la media de los grupos de caso y control observamos que la edad gestacional en los casos (33sem) es menor a la de los controles (35 sem), al mismo tiempo observamos que la media del peso al nacer de los casos (1904g) es menor a los controles (2378g), pero en ambos casos observamos que los límites superiores de los casos y los límites inferiores de los controles se llegan a cruzar numéricamente.

**Tabla n°2.** Descripción de la edad gestacional y peso al nacer de la población

	EDAD GESTACIONAL	PESO AL NACER
<b>Media</b>	34.8 sem	2220g
<b>Mediana</b>	35 sem	2255g
<b>Moda</b>	36 sem	2000g
<b>Desviación estándar</b>	1.6470	501.883
<b>Mínimo</b>	25 sem	750g
<b>Máximo</b>	36 sem	3660g

Se incluyó en el estudio desde 25 a 36 semanas de edad gestacional con una mediana de 35 y moda de 36. El cual presenta el peso al nacer de desde 750g a 3660g con una mediana de 2255g y moda de 2000g.



**Grafico n°1.** Frecuencia de patógenos aislados por hemocultivo en el primer episodio de sepsis confirmada en los neonatos prematuros con sepsis.

Se observa de los 60 casos con sepsis neonatal tardía el 83% (50) no presentan hemocultivo positivo por lo que se les denomina sepsis neonatal definida clínicamente, y dentro de los casos restantes que sí tuvieron hemocultivo positivo denominándose sepsis neonatal confirmada en el 15%(9) se aislaron *Staphylococcus coagulasa-negativo*, principalmente *S. epidermidis* y en un 2% (1) se aísla *Klebsiella* sp.



**Tabla n°3.** Frecuencia de sepsis neonatal tardía según los factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO	SEPSIS NEONATAL TARDIA				
	SI		NO		
	n	%	n	%	
RN muy bajo peso al nacer	SI	12	85.7%	2	14.3%
	NO	48	28.9%	118	71.1%
<34 semanas	SI	18	72.0%	7	28.0%
	NO	42	27.1%	113	72.9%
PEG	SI	11	64.7%	6	35.3%
	NO	49	30.1%	114	69.9%
VENTILACION MECANICA	SI	25	96.2%	1	3.8%
	NO	35	22.7%	119	77.3%
CPAP	SI	27	77.1%	8	22.9%
	NO	33	22.8%	112	77.2%
CVC	SI	19	95.0%	1	5.0%
	NO	41	25.6%	119	74.4%
CVP	SI	57	59.4%	39	40.6%
	NO	3	3.6%	81	96.4%
SOG	SI	47	67.1%	23	32.9%
	NO	13	11.8%	97	88.2%

Se evidencia en la tabla anterior que 26 neonatos fueron usuarios de ventilación mecánica de los cuales 25 presentaron sepsis neonatal tardía (96.2%), de igual manera se evidencia que 35 de los neonatos usaron CPAP de los cuales 77.1%(27) presentaron sepsis neonatal tardía, los pacientes que utilizaron CVC y CVP fueron 20 y 96 respectivamente donde los que presentaron la enfermedad fueron 19 (95%) y 57 (59.4%) respectivamente. Los usuarios de sonda orogástrica fueron 70 de los cuales 47 (67.1%) presentaron la enfermedad.

Dentro de las características neonatales propias del recién nacido observamos que 17 neonatos fueron PEG, 25 fueron menores de 34 semanas y 14 presentaron muy bajo peso al nacer; de los cuales, 11(64.7%) de los PEG, 18 (72%) de los menores de 34 semanas y 12 (85.7%) de los RN con muy bajo peso al nacer presentaron sepsis neonatal tardía.

**Tabla n°4.** El sexo como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

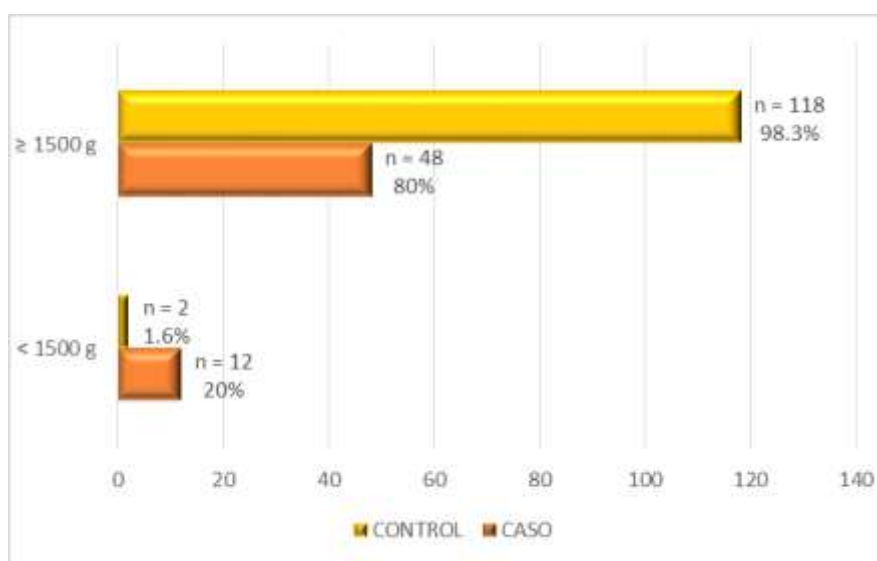
SEXO	SEPSIS NEONATAL				Estadístico Chi cuadrado	p	OR	IC 95%
	TARDIA							
	SI		NO					
n	%	n	%					
MASCULINO	36	39.1%	56	60.9%	2,846	0.092	1.71	0.91 - 3.21
FEMENINO	24	27.3%	64	72.7%				

La prevalencia de sepsis neonatal tardía en el recién nacido prematuros de género masculino es de 39.1% (36) mientras que el femenino 27.3%, con una asociación no estadísticamente significativa (p: 0.092, IC95%: 0.91 – 3.21), podemos afirmar que no presenta relación entre el género y la posibilidad de contraer sepsis neonatal tardía al ser un  $p > 0.005$  y el intervalo de confianza incluye la unidad, lo que confirma la no relación entre las variables.

**Tabla n°5.** Peso al nacer como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

PESO AL NACER	SEPSIS NEONATAL				X <sup>2</sup>	p	OR	IC 95%	
	TARDIA								
	SI		NO						
n	%	n	%						
RN muy bajo peso al nacer	SI	12	85.7%	2	14.3%	18,744	<0.001	14.75	3.18 - 68.39
	NO	4	28.9%	118	71.1%				

La prevalencia de sepsis neonatal tardía en el recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer es 85.7%, con 14 veces más la probabilidad de presentar sepsis neonatal tardía, con un intervalo de confianza que no incluye la unidad por lo que sí están relacionados significativamente. (p< 0.001, OR: 14.75, IC95%:3.18 – 68.39).



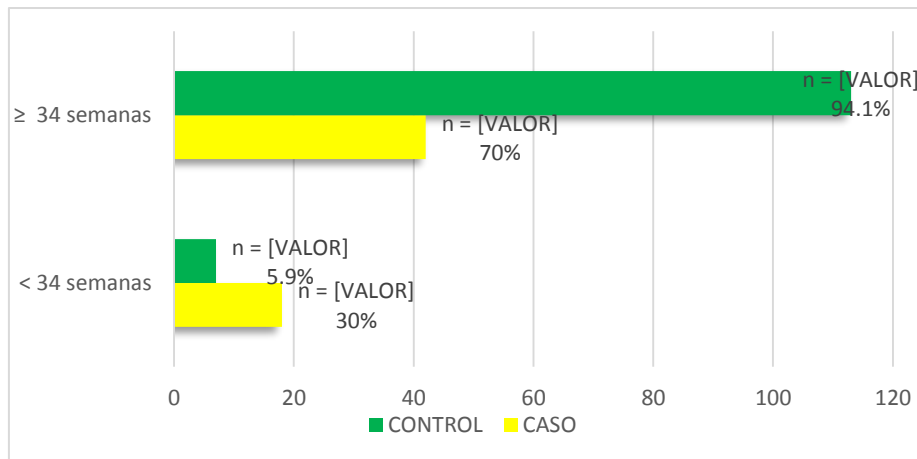
**Grafico n°2.** Distribución de casos y controles según peso al nacer.

Los recién nacidos prematuros con peso al nacer menor a 1500g o muy bajo al nacer representan el 20% (12) de los casos mientras que solo representan el 1.6% (2) de los controles. Según la OMS la clasificación de peso al nacer se divide en menor de 2500g (bajo peso al nacer), menor de 1500g (muy bajo peso al nacer), y menor a 1000g (extremadamente bajo peso al nacer). Según diversos estudios realizados los últimos años a nivel internacional se observa que a partir de muy bajo peso al nacer existe mayor correlación con la probabilidad de sepsis neonatal por lo que se usó esta medida para dicotomizar la variable.

**Tabla n°6.** Edad gestacional como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

EDAD GESTACIONAL	SEPSIS NEONATAL TARDIA				X <sup>2</sup>	p	OR	IC 95%
	SI		NO					
	n	%	n	%				
<34 sem	SI	18	72.0%	7	28.0%	19,533	<0.001	6.9 - 17.74
	NO	42	27.1%	113	72.9%			

Por otro lado, la prevalencia de prematuro < 34 semanas es de 72%, con 6 veces más probabilidad de sufrir sepsis neonatal tardía y al intervalo de confianza no contener la unidad se considera como factor de riesgo (p: <0.001, OR: 6.92, IC95%: 2.69 – 17.74).



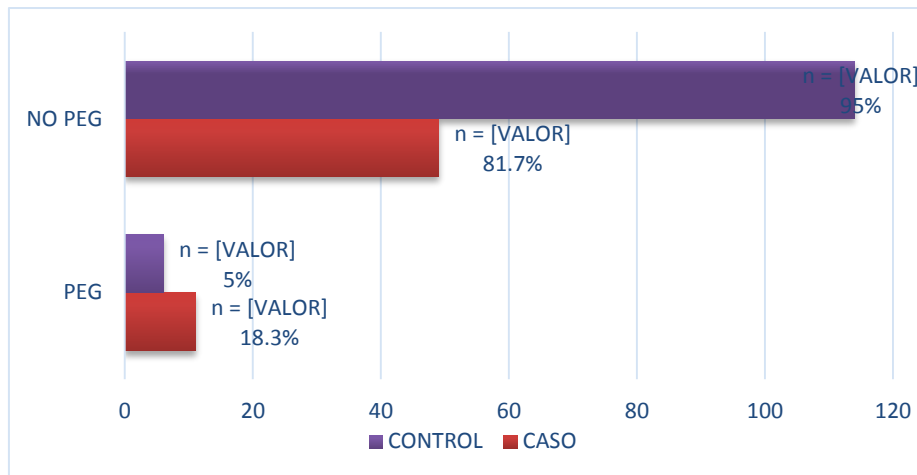
**Grafico n°3.** Distribución de casos y controles según edad gestacional

Los recién nacidos prematuros con edad menor a 34 semanas representan el 5.9% (7) de los controles mientras que en los casos representan el 30% (18). Según la OMS los pretérminos se clasifican como pretérminos tardíos (32 a <37 semanas), muy prematuros (28 a < 32 semanas) y prematuros extremos (< 28 semanas), a parte tenemos otra clasificación de Gleason que clasifica a prematuro leve entre 35 y 36 semanas, prematuro moderado entre 32 y 34 semanas, y prematuro extremo a menos de 32 semanas, la mayoría de los estudios revisados los clasificación con la escala de Gleason observando que a partir de prematuros moderados a extremos se relaciona mayormente a sepsis neonatal tardía, por lo que se toma este parámetro para dicotomizar la variable.

**Tabla n°7.** Peso para la edad como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

PEG	SEPSIS NEONATAL TARDIA				Estadístico Chi cuadrado	p	OR	IC 95%
	SI		NO					
	N	%	n	%				
SI	11	64.7%	6	35.3%	8,315	0.004	4.26	1.49 - 12.18
NO	49	30.1%	114	69.9%				

La prevalencia de neonatos prematuros pequeños para la edad con sepsis neonatal tardía es de 64.7%, el intervalo de confianza al no contener la unidad nos confirma que es factor de riesgo y el odd ratio nos manifiesta que presenta 4 veces más riesgo de contraer la enfermedad en comparación a los que no son pequeños para la edad gestacional, (p: 0.004, OR: 4.26, IC95%: 1.49 – 12.18).



**Grafico n°4.** Distribución de casos y controles según el peso para la edad gestacional.

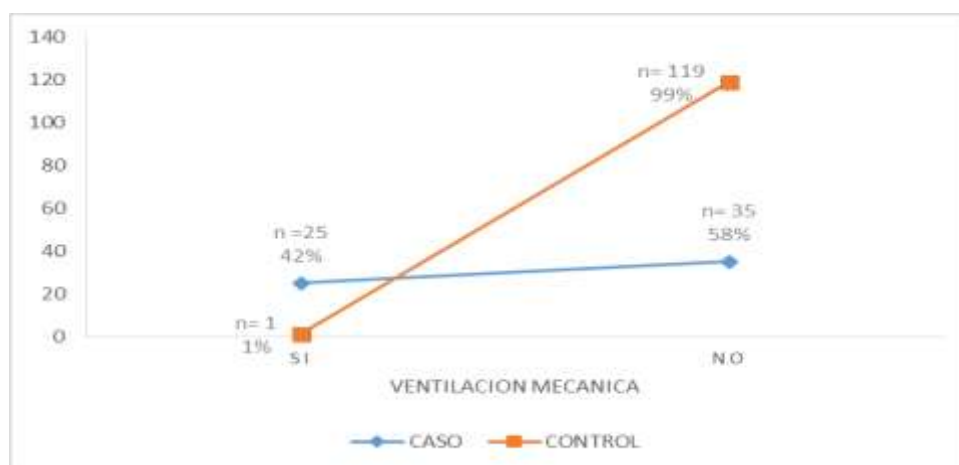
Se observa que los pequeños para la edad gestacional representan el 18.3% (11) de los casos mientras que solo representan 5% (6) de los controles. Pequeño para la edad gestacional se basa a las tablas de Fenton para los pretérminos donde los clasifica en pequeño, adecuado y grande para la edad gestacional. Al observar en la bibliografía que los más relacionados a la sepsis neonatal tardía son los pequeños para la edad que los otros dos, se le toma como parámetro para esta asociación.

**Tabla n°8.** Ventilación mecánica como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

VENTILACION MECANICA	SEPSIS NEONATAL TARDIA				Estadístico Chi cuadrado	p	OR	IC 95%
	SI		NO					
	n	%	n	%				
SI	25	96.2 %	1	3.8%	53,969	<0.001	85.00	11.11 - 649.79
NO	35	22.7 %	11	77.3 %				

La prevalencia de neonatos prematuros portadores de ventilación mecánica con sepsis neonatal tardía es de 96.2%, con 85 veces más riesgo de contraer la enfermedad en comparación a los que no necesitaron ventilación mecánica, el intervalo de confianza no incluye la unidad por lo que se considera factor de riesgo, la amplitud del intervalo se podría deber a la poca muestra con este

factor en el estudio 26 de 120 pacientes, con solo 1 en el grupo de los controles. (p: <0.001, OR: 85, IC95%: 11.11 – 649.79).



**Gráfico n°5.** Distribución de casos y controles según ventilación mecánica

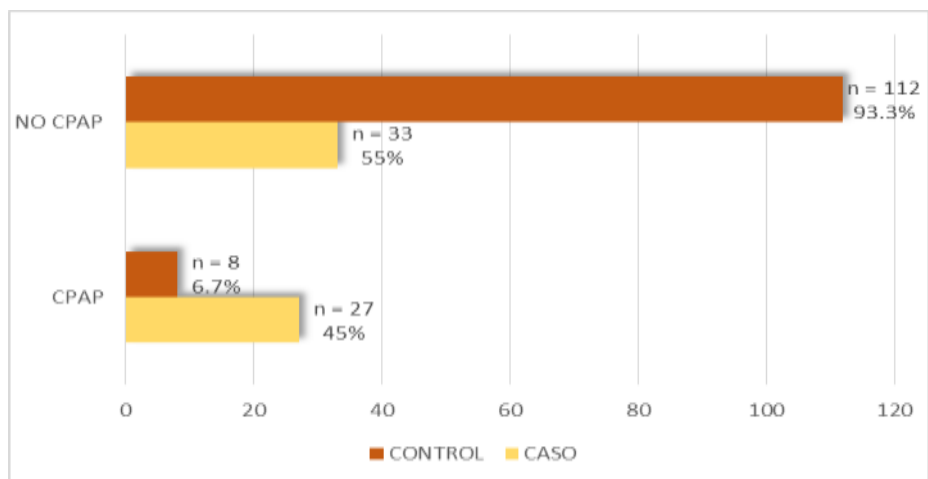
Los recién nacidos prematuros usuarios de ventilación mecánica representan el 42% de los casos mientras que solo representan el 1% de los controles.

El uso de la ventilación mecánica se toma en cuenta cuando se realiza el proceso de intubación y la instalación de la máquina de ventilación positiva, se toma en cuenta cualquier momento de la estancia hospitalaria, no necesariamente al nacimiento, y no se toma en cuenta la duración solo la presencia o ausencia de este procedimiento.

**Tabla n°9.** Presión positiva continua en vía aérea como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

SEPSIS NEONATAL								
CPA	TARDIA				Estadístico Chi cuadrado	p	OR	IC 95%
	SI		NO					
	n	%	n	%				
SI	27	77.1%	8	22.9%	37,525	<0.001	11.4	4.75 -
NO	33	22.8%	112	77.2%				

La prevalencia de neonatos prematuros con presión positiva continua en vía aérea (CPAP) con sepsis neonatal tardía es de 77.1%, con 11 veces más riesgo de contraer la enfermedad en comparación a los que no lo necesitaron, se considera factor de riesgo porque la unidad no es incluida en el intervalo de confianza (p: <0.001, OR: 11.45, IC95%: 4.75 – 27.59).



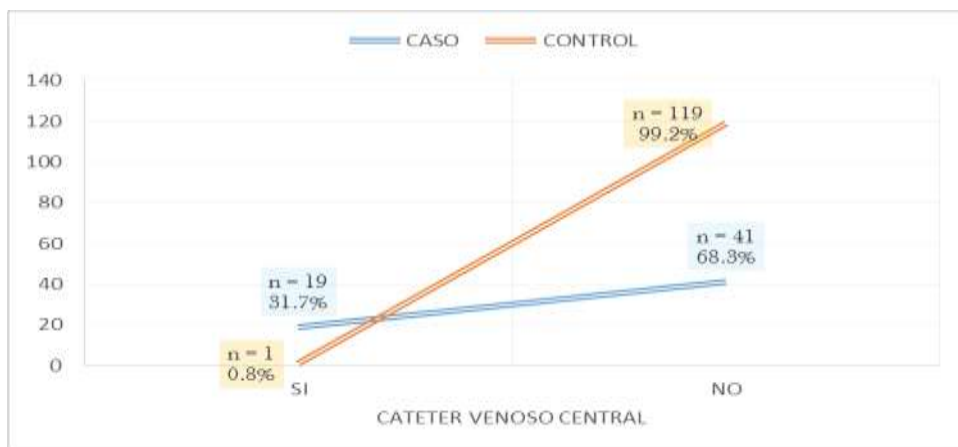
**Grafico n°6.** Distribución de casos y controles según uso de presión positiva continua en vía aérea (CPAP)

En el grafico se observa que el uso CPAP representa a 45% de los casos (27), mientras que solo el 6.7% (8) de los controles. Cuando hablamos de presión positiva continua nos referimos al sistema de flujo continuo nasal, no invasivo, que se realiza colocando mascara o cánula binasal al neonato, donde se controla el flujo de oxígeno para la necesidad del paciente. En algunos casos como muchos de los encontrados en el estudio, son paso siguiente a la desintubación de la ventilación mecánica.

**Tabla n°10.** Catéter venoso central como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

CVC	SEPSIS NEONATAL TARDIA				Estadístico			
	SI		NO		Chi cuadrado	P	OR	IC 95%
	n	%	n	%				
SI	19	95.0%	1	5.0%	38,503	<0.001	55.14	7.15 - 424.94
NO	41	25.6%	119	74.4%				

La prevalencia de neonatos prematuros portadores de catéter venoso central con sepsis neonatal tardía es de 95%, con 55 veces más riesgo de contraer la enfermedad en comparación a los que no lo necesitaron (p: <0.001, OR: 55.14, IC95%: 7.15 – 424.94).



**Gráfico n°7.** Distribución de casos y controles según uso de catéter venoso central

Los recién nacidos prematuros usuarios de catéter venoso central representan el 31.7% (19) de los casos mientras que solo representan el 0.8% (1) de los controles. Se toma en cuenta la realización del procedimiento para la colocación del catéter venoso central, en cualquier momento de la estancia hospitalaria, no necesariamente al nacimiento, no se toma en cuenta el número de días utilizado, ya que observamos que la mayoría son parte de los casos; pero si en otras investigaciones refieren que a mayor tiempo con el catéter venoso central mayor probabilidad de adquirir la infección.

**Tabla n°11.** Catéter venoso periférico como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

CVP	SEPSIS NEONATAL TARDIA				Estadístico			
	SI		NO		Chi cuadrado	p	OR	IC 95%
	n	%	n	%				
SI	57	59.4%	39	40.6%	62,779	<0.001	39.46	11.62 - 133.96
NO	3	3.6%	81	96.4%				

La prevalencia de neonatos prematuros portadores de catéter venoso periférico con sepsis neonatal tardía es de 59.4%, con 39 veces más riesgo de contraer la enfermedad en comparación a los que no lo necesitaron, el intervalo de confianza no incluye la unidad por lo que se considera factor de riesgo (p: <0.001, OR: 39.46, IC95%: 11.62 – 133.96).





**Grafico n°8.** Distribución de casos y controles según uso de catéter venoso periférico

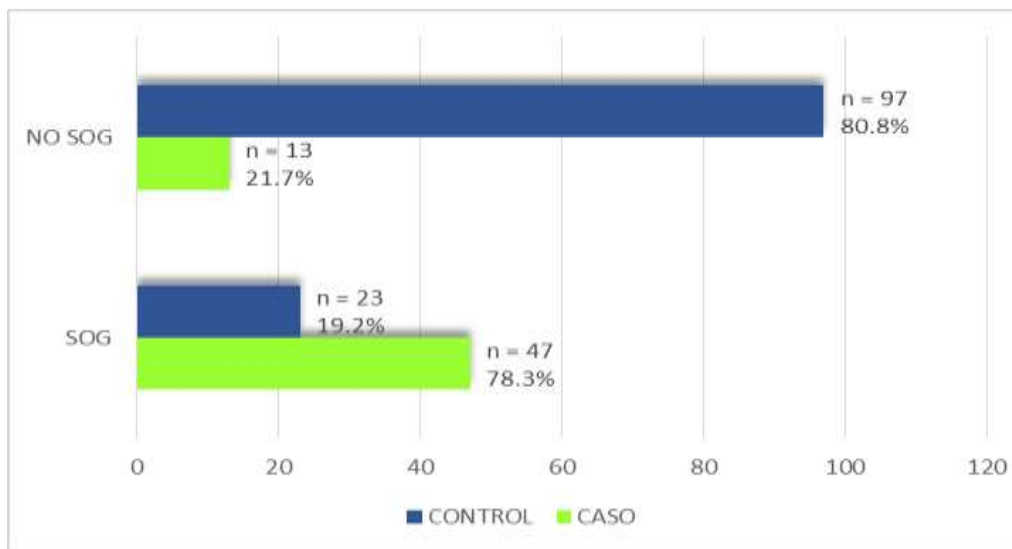
Los recién nacidos prematuros usuarios de catéter venoso periférico representan el 95% (57) de los casos mientras que solo representan el 32.5% (39) de los controles.

Se toma en cuenta el la presencia del catéter venoso periférico en cualquier momento de la estancia hospitalaria, no necesariamente al momento del nacimiento, no se toma en cuenta el tiempo de duración o para que fue realizado, en el estudio observamos que principalmente se realiza para administrar medicamentos por sospecha de infecciones que no es la estudiada (bronconeumonía, entre otras), para nutrición parenteral total, para la mantener el balance hidroelectrolítico, entre otros usos.

**Tabla n°12.** Sonda orogástrica como factor asociado a sepsis neonatal tardía en el servicio de Neonatología del Hospital María Auxiliadora

SOG	SEPSIS NEONATAL TARDIA				Estadístico Chi cuadrado	p	OR	IC 95%
	SI		NO					
	n	%	n	%				
SI	47	67.1%	23	32.9%	58,921	<0.001	15.24	7.10 - 32.73
NO	13	11.8%	97	88.2%				

La prevalencia de neonatos prematuros portadores de sonda orogástrica con sepsis neonatal tardía es de 67.1%, con 15 veces más riesgo de contraer la enfermedad en comparación a los que no lo usaron, el intervalo de confianza no incluye la unidad por lo que se considera que existe asociación de la sonda orogástrica con la sepsis neonatal tardía (p: <0.001, OR: 15.24, IC95%: 7.10 – 32.73).



**Grafico n°9.** Distribución de casos y controles según uso de sonda orogástrica. El uso de la sonda orogástrica representa el 78.3% (47) de los casos mientras que solo representa el 19.2% (23) de los controles.

Al referirnos al uso de sonda orogástrica, solo es el proceso de la colocación, no se toma en cuenta el momento como en los casos anteriores, ni el fin, que en su mayoría fue el lavado gástrico, pero no exclusivamente, ni la duración ya que en algunos casos solo fue para un procedimiento, el lavado gástrico, y en otros casos se presenta en más larga duración, como en la alimentación cuando no presenta reflejo de succión.

**Tabla n°13.** Análisis bivariable resumen: Factores asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.

FACTORES DE RIESGO	SEPSIS NEONATAL TARDIA				Estadístico Chi cuadrado	p	OR	IC 95%	
	SI		NO						
	n	%	n	%					
RN muy bajo peso al nacer	SI	12	85.7%	2	14.3%	18,744	<0.001	14.75	3.18 - 68.39
	NO	48	28.9%	118	71.1%				
<34 semanas	SI	18	72.0%	7	28.0%	19,533	<0.001	6.92	2.69 - 17.74
	NO	42	27.1%	113	72.9%				
PEG	SI	11	64.7%	6	35.3%	8,315	0.004	4.26	1.49 - 12.18
	NO	49	30.1%	114	69.9%				
VENTILACION MECANICA	SI	25	96.2%	1	3.8%	53,969	<0.001	85.00	11.11 - 649.79
	NO	35	22.7%	119	77.3%				
CPAP	SI	27	77.1%	8	22.9%	37,525	<0.001	11.45	4.75 - 27.59
	NO	33	22.8%	112	77.2%				
CVC	SI	19	95.0%	1	5.0%	38,503	<0.001	55.14	7.15 - 424.94
	NO	41	25.6%	119	74.4%				
CVP	SI	57	59.4%	39	40.6%	62,779	<0.001	39.46	11.62 - 133.96
	NO	3	3.6%	81	96.4%				
SOG	SI	47	67.1%	23	32.9%	58,921	<0.001	15.24	7.10 - 32.73
	NO	13	11.8%	97	88.2%				

En la tabla presentada se observa en conjunto los factores de riesgo, innatos del recién nacido, la ventilación a presión positiva con o sin intubación, y los procedimientos intrahospitalarios, donde se puede observar en una vista panorámica que todos cumplen con un  $p < 0.005$ , y el intervalo de confianza se encuentra fuera de la unidad, y al comparar los odd ratio se puede observar que el principal factor de riesgo en la ventilación mecánica, seguida por el uso de catéter venoso central y periférico.

**Tabla n°14.** Análisis de regresión logística: Factores asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.

FACTORES DE RIESGO	SEPSIS NEONATAL TARDIA				OR	95% CI	p	
		SI		NO				
		n	%	n				%
RN muy bajo peso al nacer	SI	12	85.7%	2	14.3%	3.90	0.28 - 53.96	0.310
	NO	48	28.9%	118	71.1%			
<34 semanas	SI	18	72.0%	7	28.0%	3.27	0.79 - 13.51	0.102
	NO	42	27.1%	113	72.9%			
PEG	SI	11	64.7%	6	35.3%	7.70	0.85 - 69.42	0.069
	NO	49	30.1%	114	69.9%			
VENTILACION MECANICA	SI	25	96.2%	1	3.8%	49.04	4.84 - 496.92	0.001
	NO	35	22.7%	119	77.3%			
CPAP	SI	27	77.1%	8	22.9%	0.60	0.13 - 2.74	0.513
	NO	33	22.8%	112	77.2%			
CVC	SI	19	95.0%	1	5.0%	18.83	1.79 - 197.74	0.014
	NO	41	25.6%	119	74.4%			
CVP	SI	57	59.4%	39	40.6%	19.72	3.51 - 110.72	0.001
	NO	3	3.6%	81	96.4%			
SOG	SI	47	67.1%	23	32.9%	1.67	0.52 - 5.36	0.387
	NO	13	11.8%	97	88.2%			

Observando el cuadro anterior se observa que de todos los factores 3 son independientes de los otros con significancia, en primer lugar se observa a la ventilación mecánica con 49 veces más riesgo de presentar la enfermedad ( $p < 0.001$ , OR: 49.04, IC95%: 4.84 – 496.92), en segundo lugar se observa a CVP con 19 veces más probabilidad de presentar la enfermedad ( $p < 0.001$ , OR: 19.72, IC95%: 3.51 – 110.72), por último se encuentran los usuarios de CVC con 18 veces más riesgo de presentar sepsis neonatal tardía ( $p: 0.014$ , OR: 18.83, IC95%: 1.79 – 197.74). Por el contrario los otros factores como son el muy bajo peso al nacer, el pequeño para la edad, < 34 semanas de edad gestacional, CPAP, y la sonda orogástrica no presentan relación independiente estadísticamente significativa.

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El mundo experimento grandes cambios a partir de septiembre del 2015, la ONU aprobó la Agenda 2030 para el desarrollo sostenible, que incluye 17 objetivos de desarrollo sostenible dentro del cual el objetivo 3 se relaciona con la promoción de bienestar de todas las edades donde se incluye la salud neonatal.

A nivel nacional se realizaron múltiples estudios de vigilancia epidemiológica donde se observa que la mortalidad neonatal desde el 1er día de vida se relaciona con las infecciones. Castillo et al<sup>21</sup> realizo un estudio epidemiológico en recién nacidos con menos de 1500 gramos en el hospital de Ica en el año 2013 donde evidencio que la mortalidad de 56.6% siendo las causas más frecuentes la prematuridad y la sepsis neonatal. Velásquez et al<sup>20</sup> realizo vigilancia epidemiológica en el año 2011 en Huánuco y Ucayali donde realizo que los primeros 7 días de vida ocurrieron la mayoría de muertes neonatales hospitalarias donde la causa más frecuente fueron las infecciones.

En el presente estudio observamos que los factores dependientes del recién nacido que tomamos en cuenta: la menor edad gestacional (<34 semanas), el menor peso al nacer (<1500g) y el ser pequeño para la edad gestacional(< percentil 10), se encuentran relacionados significativamente ya que los neonatos prematuros menores de 34 semanas tienen 6 veces más probabilidad de presentar la enfermedad, los pequeños para la edad gestacional 4 veces más, y los RN con muy bajo peso al nacer presenta 14 veces más probabilidad lo que se asemeja al estudio de Freitas et al<sup>36</sup> entre 2008 y 2010 en estados unidos donde refiere que la mortalidad se concentró en estos 3 items, Stoll et al<sup>7</sup> menciona que edad gestacional más baja presentan mayor morbilidad entre las más importantes a sepsis tardía al igual que Shah et al<sup>28</sup>; por ultimo Ozkan et al<sup>29</sup> refiere que el bajo peso al nacer fue un factor primordial en sepsis tardía en prematuros tardíos al igual que Wójkowska-Mach et al<sup>32</sup> en Polonia.

A pesar del resultado anterior al realizar el análisis regresional lineal observamos que no se encuentran relacionados independientemente con

sepsis neonatal tardía, lo que nos hace pensar que estos factores neonatales solos no presentan esta patología se necesita estar asociado a otros factores externos para presentar la patología. La presente información no debe pasar por alto ya que Hentges et al<sup>35</sup> informa en base a su investigación que la sepsis neonatal tiene una influencia significativa en el desarrollo neurológico tardío a los 2 años de edad corregida en los neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer.

Wójkowska-Mach et al<sup>32</sup> de Polonia evidencia que los procedimientos quirúrgicos y la menor edad gestacional se relaciona significativamente con sepsis neonatal tardía donde los catéteres intravasculares central y periférico fueron usados más frecuentemente, el aumento de la duración de la ventilación mecánica o de la presión positiva continua también se encuentran significativamente asociados.

Lo que concuerda con los resultados obtenidos ya que el uso de presión positiva continua con intubación, la ventilación mecánica, tiene mayor factor de riesgo que la que no usa intubación (CPAP). Ambos son factores de riesgo asociados a la enfermedad, pero realizando el análisis de regresión logística observamos que la ventilación mecánica es un factor independiente que se encuentra relacionado a esta patología con 49 veces mayor probabilidad de presentar sepsis neonatal tardía (IC95%: 4.84 – 496.92, p: 0.001) en comparación con la que no usa intubación que no lo es, lo que concuerda con lo encontrado el 2013 por Vergara et al<sup>17</sup> en hospital Belén de Trujillo quien califico a la intubación endotraqueal como factor asociado independientemente a la sepsis neonatal tardía, al igual que De Souza et al<sup>26</sup> y Ortiz et al<sup>19</sup>. Levit et al<sup>30</sup> califica a ambos como factores asociados independientemente a la sepsis neonatal tardía lo que no concuerda con nuestros resultados, y esto se podría explicar por el uso de la ventilación a presión positiva sin intubación, con cánula binasal, al destetar, o retirar la ventilación mecánica, al realizar el presente procedimiento, común en el servicio, no se podría clasificar solo al CPAP como factor independiente de la infección.

Del mismo modo observamos que igual significancia presentan los factores de riesgo perinatales entre estos los procedimientos intrahospitalarios donde se observa que la cateterización venosa central o periférica y el uso de sonda orogástrica, están relacionados con la sepsis neonatal tardía, lo que concuerda con lo encontrado por Shah et al<sup>28</sup> de Canadá quien refiere que la presencia de catéteres durante más de 4 días, la nutrición parenteral por más de 7 días se asocian a sepsis tardía en neonatos muy prematuros.

Pero los únicos relacionados independientemente mediante el análisis de regresión logística con la sepsis neonatal tardía fueron la presencia de catéter venoso periférico con 19 veces más riesgo (IC95%: 3.51 – 110.72. p: 0.001) y por último la presencia de catéter venoso central con 18 veces más probabilidad (IC95%: 1.79 – 197.74, p: 0.014) concorde al que realizó Ortiz et al<sup>19</sup> donde identifico que los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron el uso de CVC. Por lo contrario Levit et al<sup>30</sup> aparte de los mencionados incluye a la sonda orogástrica como factor asociado independientemente con el incremento de sepsis tardía. Lo que se podría explicar por la población donde se estudió, donde solo tomo a menores de 1500g, y la duración del uso de la sonda orogástrica en los cuidados intensivos es más larga, en cambio en el estudio, el grupo de estudio fueron los prematuros en general, donde la sonda orogástrica se usa principalmente en paciente que no presentan reflejo de lactancia y es por muy corto tiempo en la mayoría de los casos.

Al realizar el presente estudio presentamos una definición de sepsis neonatal que no solo se basa en la microbiología y los cultivos, sino que toma en cuenta el punto de vista clínico y laboratorial del paciente para dar el diagnóstico, presentado como antecedente un estudio realizado por De Souza et al<sup>26</sup> el 2014 donde evidencia que los neonatos diagnosticados con sepsis neonatal tardía definida clínicamente o confirmada presentan mayor riesgo de mortalidad que no fueron diagnosticados por esta patología.

Teniendo en cuenta lo anterior se observa que de los 60 casos con sepsis neonatal tardía el 83% no presentan hemocultivo positivo en otras palabras, son sepsis neonatal tardía definida clínicamente, que representa un gran porcentaje de los casos totales, que no son reportados por no poseer el gold estándar (cultivo positivo), las causa se radica principalmente por el tiempo de la toma de la prueba y la prueba en sí, en primer lugar se tiene que tomar en cuenta que la tasa de positividad de esta prueba es baja, el volumen recomendado en neonatos es de 1ml, con este volumen la sensibilidad de la prueba es de 30 a 40% y con mayor volumen (3 ml) aumenta la sensibilidad (70 – 80%), pero hay que recordar que en la práctica diaria el volumen que se usa para los cultivos es menor a 1ml, dado la dificultad por ser el paciente un recién nacido ( tamaño/ peso) y la inestabilidad hemodinámica que podría presentar por complicación de la sepsis. Agregado a estas barreras tenemos las restricciones administrativas como son horarios, falta de medios de cultivo, la falta de personal para la toma de muestra entre otros para la toma de la muestra antes del inicio de la antibioticoterapia. Por lo que en algunos casos es primordial iniciar el tratamiento precozmente, sin toma de hemocultivo previo, basándose en la clínica y laboratorio.

En el estudio antes mencionado de De Souza et al<sup>26</sup>, los pacientes con sepsis neonatal tardía confirmada presentaron mayormente infección por gram-positivos, lo que concuerda con Wójkowska-Mach et al<sup>32</sup> donde los microorganismos más frecuentemente aislados fueron cocos gram positivos , principalmente estafilococos coagulasa-negativo( 62.5%), en Inglaterra Vergnano et al<sup>34</sup> también menciona su predominancia así como Shah et al<sup>28</sup> de Canadá, y en estados unidos Ozkan et al<sup>29</sup> y Cohen-Wolkowicz et al<sup>37</sup> lo respaldan y por el centro del continente Pérez et al<sup>24</sup> de Cuba lo menciona como el más importante patógeno por la morbilidad; Hammoud et al<sup>23</sup> de Arabia Saudita presenta el mismo resultado posicionando en segundo lugar a la klebsiella al igual que Grisaru-Soen et al<sup>33</sup> en estados unidos, Boghossian et al<sup>27</sup> del mismo país también concuerda con la predominancia de esta seguido por E. coli y Klebsiella, por último, Ronnestad et al<sup>38</sup> de Rumania lo sustenta posicionando en segundo lugar a Cándida spp.



En nuestra población del total de sepsis neonatal confirmada, en el 90%(9) se aislaron *Staphylococcus coagulasa-negativo*, principalmente *S. epidermidis* y en un 10% (1) se aísla *Klebsiella sp.* Lo que se compara a bibliografía nacional donde Alvarado et al<sup>18</sup> el 2016 en el hospital nacional Arzobispo Loayza (Lima) refiere que en el año 2011 al 2012 los aislamientos más comunes fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* seguido por *Staphylococcus aereus* en sepsis neonatal confirmada, otro estudio en un realiza en el hospital Cayetano Heredia por Ortiz et al<sup>19</sup> entre 2003 y 2014 evidencia que los principales patógenos son *S. epidermidis* seguido por *Klebsiella sp* , *Candida sp*, lo que concuerda con los resultados.

La importancia del tipo de patógeno va dirigido a la mortalidad y la comorbilidad dependiente del patógeno como menciona Cohen-Wolkowicz et al<sup>37</sup> el cual evidencia que los gram-positivos son causantes principales de sepsis neonatal tardía con más probabilidad de morir que los que tenían hemocultivos estériles; ahora al comparar entre patógenos Shah et al<sup>28</sup> refiere que la mortalidad y la displasia broncopulmonar fue mayor en neonatos que presentaban gramnegativos que con gram positivos, el cual es avalado por Levit et al<sup>30</sup> el cual menciona que aunque la mayoría fueron infecciones por gram-positivos estos tenían menor probabilidad de mortalidad en comparación con gram-negativos o fúngicas al igual que Horkin et al<sup>31</sup> menciona la mortalidad general en los recién nacidos con muy bajo peso al nacer es mayor en lactantes con cultivo gram-negativo y están asociadas con déficit motor a los 2 años según Hentges et al<sup>35</sup>.

## CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

- Un menor peso al nacer (< 1500g) está relacionado a mayor riesgo para sepsis neonatal tardía en prematuros (OR: 18.744,  $p < 0.001$ , IC95%: 14.75) pero no actúa como factor independiente para sepsis neonatal tardía ( $p$ : 0.310)
- La menor edad gestacional (< 34 semanas) es factor de riesgo asociado para sepsis neonatal tardía en prematuros ( OR: 19.533,  $p < 0.001$ , IC95%: 2.69 – 17.74), pero no actúa como factor independiente para sepsis neonatal ( $p$ : 0.102)
- Los pequeños para la edad gestacional tienen mayor probabilidad significativa de presentar sepsis neonatal tardía en prematuros ( OR: 8.315,  $p$ : 0.004, IC95%: 1.49 – 12.18), pero no actúa como factor independiente para sepsis neonatal ( $p$ : 0.069)
- La presencia de ventilación mecánica es factor de riesgo significativo para sepsis neonatal tardía en prematuros ( OR: 53.969,  $p < 0.001$ , IC95%:11.11 – 649.79), y es el factor de riesgo principal independiente relacionado significativamente a sepsis neonatal tardía (OR: 49.04,  $p$ : 0.001, IC95%:4.84 – 494.92)
- La presión positiva en la vía aérea es factor de riesgo significativo para sepsis neonatal tardía en prematuros ( OR: 37.525,  $p$ :  $< 0.001$ , IC95%: 4.75 – 27.59), pero no actúa como factor independiente para sepsis neonatal ( $p$ : 0.513)
- El uso de catéter periférico es factor de riesgo significativo para sepsis neonatal tardía en prematuros (OR: 62.779,  $p < 0.001$ , IC95%:11.62 – 133.96), y es uno de los factores de riesgo principales independientes relacionado significativamente a sepsis neonatal tardía (OR: 19.72,  $p$ : 0.001, IC95%:3.51 – 110.72)
- El uso de catéter central es factor de riesgo significativo para sepsis neonatal tardía en prematuros (OR: 38.503,  $p < 0.001$ , IC95%:7.15 – 424.94), y es uno de los factores de riesgo principales independientes relacionado

significativamente a sepsis neonatal tardía (OR: 18.83, p: 0.014, IC95%:1.79 – 197.74)

- El uso de sonda orogástrica es factor de riesgo significativo para sepsis neonatal tardía en prematuros ( OR: 58.921, p: <0.001, IC95%: 7.10 – 32.73), pero no actúa como factor independiente para sepsis neonatal (p: 0.387)
- El género del recién nacido prematuro no se relaciona significativamente con la sepsis neonatal tardía ( OR: 1.71, p: 0.092, IC95%: 0.91 – 3.21)
- El diagnóstico de sepsis neonatal tardía en el servicio de neonatología es mayormente definida clínicamente (83%).
- De los neonatos diagnosticados con sepsis neonatal confirmada el 90% son por *Staphylococcus coagulasa-negativo* seguido por *Klebsiella* (10%).

## RECOMENDACIONES

Como se puede observar los factores de riesgo principales que tienen relación independiente, en otros palabras, por el solo hecho de usarlo existe mayor probabilidad de sepsis neonatal tardía; son procedimientos intrahospitalarios donde 2 de 3 se realizan en unidad de cuidados intensivos, la ventilación mecánica y el cateterismo venoso central, y el que ocupa el segundo lugar en frecuencia se realiza en todo el piso de neonatología, el cateterismo venoso periférico el cual concuerda con Grisaru-Soen et al<sup>33</sup> en ser una de las causas principales de la enfermedad, a nivel del uso fuera de la unidad de cuidados intensivos se debe considerar la necesidad o no de administrar el medicamento por esta vía, se le puede considerar menos traumática para el paciente en comparación con la inyección intramuscular pero es una buena alternativa para los pacientes que solo necesitan dosis de antibióticos en horas determinadas y no infusión continua, para disminuir este riesgo, ya que se ha visto en los pacientes controlar el uso de este método sin esta complicación.

Con estos resultados se puede inferir que la sepsis neonatal tardía es prevenible con los cuidados correctos intrahospitalarios, el correcto lavado de manos, el correcto método de esterilización, existe un documento técnico nacional: Lineamientos para vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de salud realizado por el ministerio de la salud el 2015

donde mencionan dentro de los tipos de infecciones asociadas a la atención de salud en neonatología a solo estos puntos: las infecciones del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central y periférico y neumonía intrahospitalaria asociada a ventilador mecánico el cual es punto de partida para la sepsis neonatal tardía, y dentro del presente documento en lineamiento 2 menciona todas las estrategias nacionales incluidas la “cirugía limpia es una cirugía segura”, el uso de “care bundle” o paquetes de medidas para la prevención de las infecciones intrahospitalarias basadas en evidencia médica, “una atención limpia es una atención segura”, fortalecimiento de la práctica de asepsia en todos los procedimientos médicos y quirúrgicos, adecuada adquisición y uso de desinfectantes de superficies inertes e instrumental médico, implementación y monitoreo de buenas prácticas de prescripción, dispensación y administración de medicamentos. Estrategias que se deberían implementar con más ahínco a nivel local hospitalario y en cada servicio en este caso neonatología, para evitar complicaciones prevenibles en su mayoría como es este caso.

Aparte de las estrategias ya mencionadas existen diversos estudios como el de Freitas et al<sup>36</sup> que refiere que los corticoides prenatales se asociaron a protectores, enfatiza la lactancia materna, y como Ronnestad et al<sup>38</sup> el cual sugiere que la alimentación enteral muy temprana con leche humana reduce significativamente el riesgo de LOS entre prematuros extremos, estos estudios sería recomendable hacer estudios a nivel nacional o local , ya que estos son estudios internacionales y como sabemos tenemos que evaluar la eficacia en nuestro campo, por lo que sería motivo de nuevos estudios.

Considero que el objetivo a largo plazo a nivel hospitalario y a nivel nacional porque no decirlo debería ser seguir los pasos de los países desarrollados como lo demuestra Greenberg et al<sup>22</sup> donde realizo un estudio retrospectivo en extremadamente prematuros desde el año 2000 al 2011 en una red de investigación neonatal de Eunice Kennedy Shiver donde evidencia la mejor sobrevivencia de extremadamente prematuros en los últimos años con menor incidencia de sepsis tardía. Porque como lo demuestra es posible disminuir la incidencia de esta enfermedad con las políticas adecuadas ejecutadas correctamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine*. 2011;365(13):1201–11
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–61
3. Shane AL, Stoll BJ Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014 Jan; 68 Suppl 1():S24-32.
4. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A, Mathai B Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2014 Feb; 60(1):83-6
5. Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kingdom. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):759–64.
6. Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999;103(2):446–51
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56
8. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285–91
9. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):63-71
10. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing

- enterocolitis and death for extremely-low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66
11. Ministerio de Salud, Dirección general de epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú-Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012. MINSA 2014. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
  12. Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú. Mortalidad Infantil y en la Niñez. 2014.
  13. World Health Organization (WHO) Levels and trends in child mortality Report 2013. Geneva, Suiza: 2013. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/levels\\_trends\\_child\\_mortality\\_2013/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2013/en/)
  14. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545.
  15. Tsai MH1, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):e7-e13
  16. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am*. 2013;60(2): 367-89
  17. Vergara R, Sánchez V, Cabanillas P. Risk Factors for Late Onset Sepsis in Neonates Less than 1500 grams Birth Weight. *Rev. peru. pediatr*. 66 (3) 2013:148-153
  18. Alvarado G., Alcalá K., Abarca D., Bao V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev. peru. med. exp. salud publica* vol.33 no.1 Lima ene./mar. 2016
  19. Ortiz Q., Liz X. Villa C., Luz E. Factores de riesgo asociados a mortalidad por sepsis neonatal tardía en recién nacidos de muy bajo peso al nacer del Hospital Cayetano Heredia de Lima – Perú..2017.disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/611>
  20. Velásquez J., Kusunoki L., Paredes T., Hurtado R., Rosas A., Vigo W. Mortalidad neonatal, análisis de registros de vigilancia e historias clínicas

- del año 2011 neonatales en Huánuco y Ucayali, Perú. Rev. perú. med. exp. salud publica vol.31 no.2 Lima abr. 2014.
21. Castillo P. Características epidemiológicas del recién nacido con peso inferior a 1500 gramos en el Hospital Regional de Ica. Revista Médica Panacea Vol. 3, Núm. 2 (2013)
  22. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, Sánchez PJ, Shankaran S, Van Meurs KP, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Das A, Higgins RD, Cotten CM. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants 2000–2011.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):774-779
  23. Hammoud M., Al-Taiar A., Al-Abdi S., Bozaid H., Khan A., AlMuhairi L. y Rehman M. Late-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017-02-01, Volúmen 55, Páginas 125-130
  24. Pérez Y., Clemades A., Mederos Y., Navarro M., Arbelo I., Molina O. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Pediatr* vol.87 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2015
  25. Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, Gortner L, Heitmann F, Hoehn T, Kribs A, Laux R, Roll C, Emeis M, Mögel M, Siegel J, Vochem M, von der Wense A, Wieg C, Herting E, Härtel C Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network.; German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Mar;33(3):238-43.
  26. De Souza LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, Fiori HH, Procianoy RS, Leone CR. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study.; Brazilian Network on Neonatal Research. *J Trop Pediatr.* 2014 Dec;60(6):415-21
  27. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, Shankaran S, Walsh MC, Laptook AR, Newman NS, Hale EC, McDonald SA, Das A, Higgins RD Late-onset sepsis in very low birth weight infants

- from singleton and multiple-gestation births.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 2013 Jun;162(6):1120-4
28. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation.; Canadian Neonatal Network. *Am J Perinatol.* 2015 Jun;32(7):675-82
29. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksal N, Celebi S, Hacimustafaoglu M . Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int.* 2014 Feb;56(1):60-6
30. Levit O, Bhandari V, Li FY, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Feb;33(2):143-6
31. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.
32. Wójkowska-Mach J, Gulczyńska E, Nowiczewski M, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Merritt TA, Helwich E, Kordek A, Pawlik D, Gadzinowski J, Szczapa J, Adamski P, Sulik M, Klamka J, Brzychczy-Włoch M, Heczko PB. Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009–2011. *BMC Infect Dis.* 2014 Jun 18;14:339
33. Grisaru-Soen G, Friedman T, Dollberg S, Mishali H, Carmeli Y. Late-onset bloodstream infections in preterm infants: a 2-year survey. *Pediatr Int.* 2012 Dec;54(6):748-53
34. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, Robinson MJ, Collinson A, Heath PT. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jan;96(1):F9-F14



35. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentefria RN, Marquezotti F, Terrazan AC. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jan-Feb;90(1):50-7
36. Freitas BA, Sant'ana LF, Longo GZ, Siqueira-Batista R, Priore SE, Franceschini Sdo C. Epidemiological characteristics and deaths of premature infants in a referral hospital for high-risk pregnancies. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012 Dec;24(4):386-92.
37. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Dec;28(12):1052-6
38. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, Egeland T, Englund IE, Irgens LM, Markestad T. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e269-76
39. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan; 28(1 Suppl):S3-9
40. Ministerio de Salud, Dirección general de epidemiología. Vigilancia epidemiológica de la mortalidad fetal y neonatal nacional en el Perú, 2016. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/01.pdf>
41. Ministerio de Salud (MINSA) Boletín Epidemiológico N° 16. Lima, Perú: 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletines/2013/16.pdf>.
42. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*: 25 November 2014
43. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357–65.

44. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA. 1992 Dec 23-30; 268(24):3452-5.
45. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics..J Pediatr. 1994 Apr; 124(4):657-8.
46. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1):2-8
47. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. J Perinat Med. 2012 Sep; 40(5):587-90.
48. Diomedi A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. Rev Chil Infect 2004; 21 (2): 89-101
49. OMS. Nacimientos Prematuros. DISPONIBLE EN: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
50. Gasque J. Displasia broncopulmonar. Revista mexicana de pediatría. Vol 77. Num I. Enero - Febrero 2010 pp 27-37
51. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2010. p.222
52. Stanford Children's Health. Peso al nacer
53. Tablas de Fenton (2003) sobre el crecimiento postnatal de recién nacidos prematuros. Tomadas del documento de la Sociedad Española de Neonatología Nutrición enteral y Parenteral de Recién Nacidos Prematuros: Varones: peso, talla y PC, Mujeres: peso, talla y PC

1 **ANEXOS**

2 **ANEXO N° 01 - MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	NATURALEZA	TIPO	INDICADORES	CRITERIO DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Edad gestacional</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Semanas de vida intrauterina hasta el momento del nacimiento	1 < 34 semanas 2 >= 34 semanas	Nominal
<b>Peso al nacer</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Peso de recién nacido inmediatamente luego del parto, de acuerdo a la clasificación de la OMS	1 < 1500 gramos de peso al nacimiento 2: >= 1500 gramos de peso al nacimiento	Nominal
<b>PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Peso de recién nacido con relación a la edad estacional comparando con las tablas de Fenton	1 Pequeños para la edad gestacional (PEG): inferior al Percentil 10 2 NO PEG: Superior al percentil 10	Nominal
<b>Ventilación mecánica</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Se inserta un tubo de plástico por la boca o nariz hasta la tráquea conectado a una máquina de presión positiva.	1 presenta ventilación mecánica 2 no presenta ventilación mecánica	Nominal

<b>PRESION POSITIVA CONTINUA EN LA VIA AEREA (CPAP)</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Uso de CPAP durante la hospitalización	1 Uso CPAP 2 No uso CPAP	Nominal
<b>Catéter venoso central</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Se realiza cateterización de vena central al recién nacido	1 presenta CVC 2 no presenta CVC	Nominal
<b>Catéter venoso periférico</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Se realizó cateterización venosa periférica a recién nacido	1 presenta CVP 2 no presenta CVP	Nominal
<b>Sonda orogástrica</b>	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Uso de sonda oro gástrica	1 presenta asfixia perinatal 2 no presenta asfixia perinatal	Nominal
<b>SEPSIS NEONATAL TARDIA</b>	Cualitativa dicotómica	Dependiente	Diagnostico medico	1 presenta Sepsis neonatal tardía confirmada o definida clínicamente 2 No presenta sepsis neonatal tardía	Nominal

**ANEXO N° 02 - FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DEL ESTUDIO:**

**“FACTORES DE RIESGO PERINATALES Y POSTNATALES ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL TARDIA EN LOS RECIÉN NACIDOS PRETERMINO DEL HOSPITAL MARIA AUXILIADORA – AÑO 2016**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

**DATOS GENERALES**

Ficha N° : .....

HC N° : .....

Sexo: M ( ) F ( )

Fecha de Nacimiento del RN:  
...../...../.....

Edad del RN al momento del Dx:.....

Hemocultivo positivo: ( ) si ( ) no

Bacteria aislada:.....

**FACTORES PERINATALES**

Edad gestacional:  
.....

Peso al nacer:  
.....

Ventilación mecánica ( ) si ( ) no

CPAP ( ) si ( ) no

Catéter umbilical ( ) si ( ) no

Catéter venoso central ( ) si ( ) no

Catéter venoso periférico ( ) si ( ) no

Sonda orogástrica ( ) si ( ) no

**2017**

## ANEXO N° 03 – MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGIA
<p style="text-align: center;"><b>Problema general</b></p> <p>¿Cuáles son los factores de riesgo perinatales asociados a sepsis neonatal tardío en prematuros en el Hospital María Auxiliadora de Lima, Enero - Diciembre 2016?</p>	<p style="text-align: center;"><b>Objetivo General</b></p> <p>Determinar los factores de riesgos perinatales asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora en el año 2016</p>	<p style="text-align: center;"><b>Hipótesis General</b></p> <p>Los factores de riesgo perinatales están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el hospital maría auxiliadora en el año 2016.</p>	<p><b>Factores de riesgo para sepsis neonatal tardía</b></p> <p><u>Dependientes del recién nacido</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso al nacer</li> <li>• Edad gestacional</li> <li>• Peso para la edad gestacional</li> </ul>	<p>El estudio es tipo observacional, analítico, retrospectivo de diseño caso – control.</p> <p>Los lineamientos metodológicos fueron los sugeridos por CEG y la OMS</p> <p>Diseño metodológico</p>
<p style="text-align: center;"><b>Problemas específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Los factores dependientes del recién nacido están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros?</li> <li>• ¿La presión positiva en la vía aérea con o sin intubación es factor de riesgo asociado para sepsis neonatal tardía en</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar si los factores dependientes del recién nacido están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.</li> <li>• Determinar si la presión positiva en la vía aérea con o sin intubación es factor de riesgo asociado para</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Hipótesis específicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los factores dependientes del RN están asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.</li> <li>• La Ventilación a presión positiva con o sin intubación es un factor de riesgo</li> </ul>	<p><u>Ventilación a presión positiva</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilación mecánica</li> <li>• Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)</li> </ul> <p><u>Dispositivos médicos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catéter venoso</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>POBLACION Y MUESTRA</b></p> <p>El marco muestral está conformado por todos los recién nacidos prematuros con más de 72 horas de vida hasta los 28 días de vida en el hospital María Auxiliadora</p>

<p>prematuros en el Hospital María Auxiliadora?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Los dispositivos médicos como catéter venoso periférico, catéter venoso central y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros?</li> </ul>	<p>sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar si los dispositivos médicos como catéter venoso periférico, catéter venoso central y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.</li> </ul>	<p>asociado a sepsis neonatal tardía en prematuros.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los dispositivos médicos como catéter venoso periférico, catéter venoso central y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros.</li> </ul>	<p>central</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catéter venoso periférico</li> <li>• Sonda orogástrica</li> </ul>	<p>durante el año 2016, que incluyan los criterios de inclusión y exclusión, procesado de forma aleatoria simple para formar los grupos de caso y control.</p>
---	--	--	---	--

- 
- <sup>1</sup> Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszcak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine*. 2011;365(13):1201–11
- <sup>2</sup> Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–61
- <sup>3</sup> Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. Shane AL, Stoll BJ *J Infect*. 2014 Jan; 68 Suppl 1():S24-32.
- <sup>4</sup> Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis--a randomized controlled trial. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A, Mathai B *J Trop Pediatr*. 2014 Feb; 60(1):83-6
- <sup>5</sup> Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kingdom. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):759–64.
- <sup>6</sup> Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999;103(2):446–51
- <sup>7</sup> Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56
- <sup>8</sup> Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285–91
- <sup>9</sup> Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):63-71
- <sup>10</sup> Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely-low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66
- <sup>11</sup> Ministerio de Salud, Dirección general de epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú-Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012. MINSa 2014. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
- <sup>12</sup> Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú. Mortalidad Infantil y en la Niñez. 2014.
- <sup>13</sup> World Health Organization (WHO) Levels and trends in child mortality Report 2013. Geneva, Suiza: 2013. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/levels\\_trends\\_child\\_mortality\\_2013/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2013/en/)



---

<sup>14</sup> Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the Newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds), Mosby, Philadelphia 2004. p.545.

<sup>15</sup> Tsai MH1, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):e7-e13

<sup>16</sup> Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am.* 2013;60(2): 367-89

<sup>17</sup> Risk Factors for Late Onset Sepsis in Neonates Less than 1500 grams Birth Weight. Roxana Vergara Franco, Víctor Sánchez Reyna, Patricia Cabanillas Lozada. *Rev. peru. pediatr.* 66 (3) 2013:148-153

<sup>18</sup> Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. Giancarlo Alvarado-Gamarra<sup>1,2,a</sup>, Katherine M. Alcalá-Marcos<sup>1,2,a</sup>, Diego M. Abarca-Alfaro<sup>3,a</sup>, Victoria Bao-Castro. *Rev. peru. med. exp. salud publica* vol.33 no.1 Lima ene./mar. 2016

<sup>19</sup> Factores de riesgo asociados a mortalidad por sepsis neonatal tardía en recién nacidos de muy bajo peso al nacer del Hospital Cayetano Heredia de Lima – Perú. Ortiz Quispe, Liz Xiomara; Villa Castillo, Luz Estefanía. 2017. disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/611>

<sup>20</sup> Mortalidad neonatal, análisis de registros de vigilancia e historias clínicas del año 2011 neonatales en Huánuco y Ucayali, Perú. José Enrique Velásquez Hurtado <sup>1,2, a, c</sup>, Lourdes Kusunoki Fuero <sup>1, a, b</sup>, Tania Gisella Paredes Quiliche <sup>1, a, c, d</sup>, Raquel Hurtado La Rosa <sup>1,2, c, f</sup>, Ángel Martín Rosas Aguirre <sup>2, a, c</sup>, Walter Eduardo Vigo Valdez. *Rev. peru. med. exp. salud publica* vol.31 no.2 Lima abr. 2014.

<sup>21</sup> Características epidemiológicas del recién nacido con peso inferior a 1500 gramos en el Hospital Regional de Ica. Patricia Castillo-Ráez. *Revista Medica Panacea* Vol. 3, Núm. 2 (2013)

<sup>22</sup> Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants 2000–2011. Greenberg RG<sup>1</sup>, Kandefer S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, Sánchez PJ, Shankaran S, Van Meurs KP, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Das A, Higgins RD, Cotten CM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):774-779

<sup>23</sup> Late-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. Majeda S. Hammoud, Abdullah Al-Taiar, Sameer Y. Al-Abdi, Hussain Bozaid, Anwar Khan, Laila M. AlMuhairi y Moghis Ur Rehman. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017-02-01, Volúmen 55, Páginas 125-130

- 
- <sup>24</sup> Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. Dra. Yuleiny Pérez Santana, I MSc. Ana Miriam Clemades Méndez, I Dra. Yinet Mederos Cabana, I MSc. Maribel Navarro Ruíz, I MSc. Isnay Arbelo Hernández, II MSc. Orlando Molina Hernández. *Rev Cubana Pediatr* vol.87 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2015
- <sup>25</sup> Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. Tröger B1, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, Gortner L, Heitmann F, Hoehn T, Kribs A, Laux R, Roll C, Emeis M, Mögel M, Siegel J, Vochem M, von der Wense A, Wieg C, Herting E, Härtel C; German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Mar;33(3):238-43.
- <sup>26</sup> Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. de Souza Rugolo LM1, Bentlin MR2, Mussi-Pinhata M3, de Almeida MF4, Lopes JM5, Marba ST6, Fiori HH7, Procianoy RS8, Leone CR9; Brazilian Network on Neonatal Research. *J Trop Pediatr*. 2014 Dec;60(6):415-21
- <sup>27</sup> Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. Boghossian NS1, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, Shankaran S, Walsh MC, Lupton AR, Newman NS, Hale EC, McDonald SA, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1120-4
- <sup>28</sup> Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. Shah J1, Jefferies AL1, Yoon EW2, Lee SK1, Shah PS1; Canadian Neonatal Network. *Am J Perinatol*. 2015 Jun;32(7):675-82
- <sup>29</sup> Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. Ozkan H1, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. *Pediatr Int*. 2014 Feb;56(1):60-6
- <sup>30</sup> Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. Levit O1, Bhandari V, Li FY, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):143-6
- <sup>31</sup> Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Hornik CP1, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. *Early Hum Dev*. 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.
- <sup>32</sup> Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009–2011. Wójkowska-Mach J1, Gulczyńska E, Nowiczewski M, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Merritt TA, Helwich E, Kordek A, Pawlik D, Gadzinowski J, Szczapa J, Adamski P, Sulik M, Klamka J, Brzychczy-Włoch M, Heczko PB. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 18;14:339
- <sup>33</sup> Late-onset bloodstream infections in preterm infants: a 2-year survey. Grisar-Soen G1, Friedman T, Dollberg S, Mishali H, Carmeli Y. [Pediatr Int](#). 2012 Dec;54(6):748-53

- 
- <sup>34</sup> Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Vergnano S1, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, Robinson MJ, Collinson A, Heath PT. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Jan;96(1):F9-F14
- <sup>35</sup> Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. Hentges CR1, Silveira RC2, Procianoy RS1, Carvalho CG1, Filipouski GR3, Fuentesfria RN3, Marquezotti F3, Terrazan AC3. J Pediatr (Rio J). 2014 Jan-Feb;90(1):50-7
- <sup>36</sup> Epidemiological characteristics and deaths of premature infants in a referral hospital for high-risk pregnancies. Freitas BA, Sant'ana LF, Longo GZ, Siqueira-Batista R, Priore SE, Franceschini Sdo C. Rev Bras Ter Intensiva. 2012 Dec;24(4):386-92.
- <sup>37</sup> Early and late onset sepsis in late preterm infants. Cohen-Wolkowicz M1, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB. Pediatr Infect Dis J. 2009 Dec;28(12):1052-6
- <sup>38</sup> Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. Rønnestad A1, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaarsen PI, Egeland T, Engelund IE, Irgens LM, Markestad T. Pediatrics. 2005 Mar;115(3):e269-76
- <sup>39</sup> Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. Thaver D, Zaidi AK Pediatr Infect Dis J. 2009 Jan; 28(1 Suppl):S3-9
- <sup>40</sup> Ministerio de Salud, Dirección general de epidemiología. Vigilancia epidemiológica de la mortalidad fetal y neonatal nacional en el Perú, 2016. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/01.pdf>
- <sup>41</sup> Ministerio de Salud (MINSA) Boletín Epidemiológico N° 16. Lima, Perú: 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletines/2013/16.pdf>.
- <sup>42</sup> Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition: 25 November 2014
- <sup>43</sup> Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA 2004;292:2357–65.
- <sup>44</sup> Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Bone RC. JAMA. 1992 Dec 23-30; 268(24):3452-5.
- <sup>45</sup> Sepsis terminology in pediatrics. Hayden WR. J Pediatr. 1994 Apr; 124(4):657-8.
- <sup>46</sup> International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1):2-8
- <sup>47</sup> Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. J Perinat Med. 2012 Sep; 40(5):587-90.
- <sup>48</sup> **Diomedí A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas.** Rev Chil Infect 2004; 21 (2): 89-101
- <sup>49</sup> OMS. NaCIMINETOS PREMATUROS . DISPONIBLE EN: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
- <sup>50</sup> Gasque J. Displasia broncopulmonar. Revista mexicana de pediatría. Vol 77. Num I. Enero - Febrero 2010 pp 27-37

---

<sup>51</sup> Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2010. p.222

<sup>52</sup> Stanford Children's Health. Peso al nacer

<sup>53</sup> Tablas de Fenton (2003) sobre el crecimiento postnatal de recién nacidos prematuros. Tomadas del documento de la Sociedad Española de Neonatología Nutrición enteral y Parenteral de Recién Nacidos Prematuros: Varones: peso, talla y PC, Mujeres: peso, talla y PC