



## **BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO ISSSTEP**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2020 DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES AL SERVICIO DE LOS PODERES DEL ESTADO DE PUEBLA”**

### **TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

#### **PRESENTA:**

**DR. ISRAEL HERNÁNDEZ CORRES**

#### **ASESOR EXPERTO:**

**DR. MELITÓN MORALES CASTRO**

#### **ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ ROMERO**

**H. PUEBLA DE Z. AGOSTO 2021**

# AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi hospital ISSSTEP, quien fungió como mi casa en estos tres años de preparación en la residencia médica de Pediatría, por darme las herramientas necesarias en mi formación como médico especialista.

Agradezco a todos mis adscritos y profesores que he conocido a lo largo de mi preparación como residente de Pediatría, por sus enseñanzas, por su paciencia y por mostrarme que el conocimiento por sí solo no es suficiente si no se aplica con calidez a cada uno de nuestros pacientes. Especial agradecimiento al Dr. Melitón Morales Castro por inculcarme el gusto por la neonatología y por apoyarme en la supervisión del proceso de realización de tesis y al Dr. Miguel Ángel Martínez Romero por asesorarme en las cuestiones técnicas, logísticas y estadísticas en cuanto al proceso de investigación y procesamiento de resultados se refiere.

Finalmente agradezco eternamente a mi mamá, a mi papá a mi hermana y a May, por apoyarme a nunca darme por vencido aunque pasara por momentos difíciles, a siempre abrirme los ojos al mostrarme que todo el esfuerzo realizado vale la pena al ver a los pacientes con una sonrisa al contribuir en la curación de sus patologías.

# ÍNDICE

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| I. RESUMEN                           | 5  |
| II. ANTECEDENTES                     | 6  |
| III. JUSTIFICACIÓN                   | 12 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA       | 13 |
| V. HIPÓTESIS                         | 13 |
| VI. OBJETIVOS                        | 14 |
| A. Objetivo general                  | 14 |
| B. Objetivos específicos             | 14 |
| VII. MATERIAL Y MÉTODOS              | 14 |
| A. Diseño de estudio                 | 14 |
| B. Ubicación temporo-espacial        | 14 |
| C. Estrategia de trabajo             | 15 |
| D. Muestreo                          | 15 |
| Criterios de inclusión               | 15 |
| Criterios de exclusión               | 15 |
| Criterios de eliminación             | 15 |
| E. Definición de variables           | 16 |
| F. Método de recolección de datos    | 17 |
| G. Técnicas y procedimientos         | 17 |
| VIII. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS | 18 |
| IX. DISCUSIÓN                        | 40 |
| X. CONCLUSIÓN                        | 43 |
| XI. LOGÍSTICA                        | 44 |
| A. Recursos humanos                  | 44 |
| B. Recursos materiales               | 44 |
| C. Recursos financieros              | 44 |
| D. Cronograma de actividades         | 44 |
| XII. BIOÉTICA                        | 45 |
| XIII. ANEXOS                         | 46 |
| Test de Capurro                      | 46 |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Test de Apgar                 | 46 |
| Tabla de recolección de datos | 47 |
| Evidencia de Originalidad     | 50 |
| XIV. REFERENCIAS              | 54 |

# I. RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal temprana se define como la presencia de una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, fúngica o parasitaria dentro de las primeras 72 horas de vida con hemocultivo positivo, la cual continúa siendo una causa importante de muerte en los recién nacidos pretérmino y de término.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal temprana de enero de 2015 a diciembre de 2020 de la unidad de cuidados intensivos neonatales del ISSSTEP.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo en el ISSSTEP. Para los casos se incluyeron expedientes de recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis a base de hemocultivo, datos clínicos o procalcitonina elevada que permanecen en la unidad de cuidados intensivos y expedientes donde se puedan determinar las variables de estudio de forma precisa; para el grupo control se incluyeron expedientes sin diagnóstico de sepsis. La muestra se conformó por 121 pacientes, 38 casos y 83 controles respectivamente, con un nivel de confianza de 0,95.

**Resultados:** Los factores de riesgo significativos en orden descendiente fueron: Las Horas de RPM mayor de 20 (OR=5.600, IC 95%=2.395-13.094), Semanas de gestación menor de 35 semanas (OR=5.309, IC 95%=1.885-14.950), edad materna mayor de 30 años (OR=3.52, IC 95%=1.326-9.346), Cervicovaginitis en el segundo trimestre (OR=3.5, IC 95%=1.555-7.880), Número de consultas mayor de 10 (OR=2.952, IC 95%=1.319-6.609), Corioamnioitis (OR=2.727, IC 95%=1.202-6.186), y por último ITU en el segundo trimestre (OR=2.245, IC 95%=1.004-5.016); el resto de los factores no mostraron datos de relevancia.

**Conclusiones:** Los factores asociados a la sepsis neonatal en el hospital ISSSTEP son el tiempo de RPM mayor de 20, semanas de gestación menor de 35, edad materna mayor de 30 años, número de consultas mayor de 10, corioamnioitis, y por último ITU en el segundo trimestre.

**Palabras clave:** *sepsis neonatal, factores de riesgo*

## II. ANTECEDENTES

La sepsis neonatal temprana continúa siendo una causa importante de muerte en los recién nacidos pretérmino y de término en países desarrollados y en vías de desarrollo <sup>1</sup> en los que se estima que su incidencia es de 2.2 a 8.6 por cada 1000 recién nacidos vivos <sup>2</sup>, a pesar de los grandes avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los últimos años <sup>3</sup>

En el año 2016, el tercer consenso Internacional para la definición de sepsis y choque séptico definió a esta entidad como disfunción orgánica que amenaza la vida, originada por la desregulación de la respuesta del hospedero frente a una infección <sup>4</sup>, hablamos de sepsis neonatal temprana cuando se demuestra la presencia de infección sistémica de etiología bacteriana, viral, fúngica o parasitaria dentro de las primeras 72 horas de vida y definimos sepsis neonatal tardía después de este periodo hasta los 28 días. <sup>5</sup>

Por todo lo expuesto anteriormente, es importante detectar los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana para prevenir su desarrollo, tratar de forma adecuada y precozmente con terapia antimicrobiana empírica por lo que se decidió realizar este estudio en el hospital ISSSTEP del periodo de enero 2015 a diciembre 2020.

Se cuenta con experiencia en Canadá donde se realizó un estudio observacional prospectivo por el programa de vigilancia de la Sociedad Canadiense de Pediatría entre enero de 2011 a diciembre de 2012 reportándose 214 casos de sepsis neonatal temprana, su criterio de inclusión fue neonato de menos de 7 días de vida con cultivo positivo en sangre o en líquido cefalorraquídeo, se reportó incidencia de sepsis neonatal temprana de 0.17 por 1000 nacimientos <sup>6</sup>

El hospital Universitario Río Hortega en Valladolid España realizó un estudio prospectivo de cohorte con los recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con 1 o más factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal en el periodo de 2011 a 2015 encontrando que de los 9424 neonatos se incluyeron 1425 y de éstos únicamente se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales el 0.3% por sospecha de sepsis.<sup>7</sup>

En Cuba se realizó un estudio analítico de grupos comparativos con elementos de enfoque mixto en el servicio de Neonatología del Hospital Universitario Gineco obstétrico “Mariana Grajales” de la ciudad de Santa Clara desde enero de 2015 a noviembre de 2017, estudio conformado por 16714 nacidos vivos, 312 presentaron factores de riesgo para sepsis de inicio precoz cuantificando 70 casos confirmados. La incidencia reportada fue de 4.2 paciente por 1000 RN vivos con letalidad de 7.14% encontrando que la ruptura prematura de membranas de más de 18 horas es el factor más importante <sup>8</sup>

En el hospital Juárez de México se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de pacientes con infección neonatal con hemocultivo positivo del periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014 resultando que de los 950 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, 220 contaron con hemocultivos positivos y 122 cumplieron con criterios de inclusión para el estudio concluyendo que los factores de riesgo con mayor asociación para el desarrollo de sepsis neonatal temprana fueron inicio de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y fiebre materna. En cuanto a los cultivos se asoció *Escherichia coli* como principal causa de esta infección, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, no hubo aislamiento de estreptococo beta hemolítico o *Listeria monocytogenes*. <sup>9</sup> En Hospital General Regional 180 del IMSS, ni la edad gestacional ni el tiempo de rupturas fueron factores determinantes en el desarrollo de sepsis neonatal temprana, fue más significativo la presencia de infección del tracto urinario y el uso de maniobras intensivas en la reanimación <sup>10</sup>

Los factores de riesgo internacionalmente descritos son colonización materna de estreptococo del Grupo B, bacteria por el agente ya mencionado, anterior RN con enfermedad invasiva por GBS, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, fiebre materna, factores de riesgo que son aditivos y que condicionan al inicio de terapia antimicrobiana empírica. <sup>11</sup>

El *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) es una bacteria que puede causar infecciones durante el embarazo y el puerperio. En México se desconoce cuál es el papel real del EGB en patología perinatal por lo que la búsqueda intencionada no se realiza de manera sistemática en todas las unidades de salud. <sup>12</sup> Se trata de una bacteria gram + que expresa un polisacárido capsular, el cual le permite evadir los

mecanismos de defensa del huésped clasificándose en 10 serotipos según las características antigénicas del polisacárido en cápsula ( Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX) <sup>13</sup> En Instituto Nacional de Perinatología, en la década de los 80s se documentó infección cervicovaginal en el 10% de 340 mujeres embarazadas con predominio de serotipo I en 33% <sup>14</sup>, años más tarde se realizaron más estudios en nuestro país y Palacios, et al. documentaron la predominancia del serotipo I con el 48.6% en la colonización de mujeres embarazadas, con aumento en el serotipo III 32.9%. <sup>15</sup>

La definición de ruptura prematura de membranas es la rotura de las membranas amnióticas antes del inicio espontáneo del trabajo de parto, de etiología multifactorial que varía de acuerdo a la edad gestacional de presentación, siendo al RPM de término más frecuente que la pretérmino, teniendo como consecuencia riesgo de desarrollar corioamnionitis, infección postparto, desprendimiento prematuro de placenta <sup>16</sup> Para el diagnóstico se basa en la historia clínica con visualización de salida de líquido amniótico y, cuando no es muy evidente, se opta a realizar pruebas como Test de nitrazina que detecta cambios en el ph vaginal ya que el líquido amniótico es alcalino, otras pruebas realizadas es la imagen de arborización del líquido amniótico usando microscopio óptico, ecografía en búsqueda de oligohidramnios, determinación de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a insulina y alfa microglobulina-1 placentaria cuyas concentraciones es de 100 a 1000 veces superior a las encontradas en secreciones cervicovaginales en embarazadas con membranas íntegras <sup>17</sup>

La corioamnionitis es una infección frecuente en el embarazo que puede desencadenar complicaciones neonatales como prematurez, sepsis neonatal, choque séptico, ocurre hasta en 80% de los embarazos de menos de 28 semanas. <sup>18</sup> Las manifestaciones maternas son fiebre, hipersensibilidad uterina, taquicardia materna, taquicardia fetal, líquido amniótico fétido y purulento <sup>19</sup>. Se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología encontrando como factor de riesgo importante el número de consultas prenatales menor de 5 condicionando mayor riesgo de pobre control prenatal y así el desarrollo de corioamnionitis con el subsecuente riesgo aumentado en 30 veces de presentar sepsis neonatal <sup>20</sup>

Según las guías de prevención de Sepsis neonatal temprana de *Streptococo* del grupo B se estima que el 10% de todos los recién nacidos vivos reciben tratamiento antibiótico en los primeros días de vida y el 100% de los pacientes prematuros extremos son tratados con la combinación de Ampicilina/ Aminoglucósido <sup>21</sup> provocando resistencia bacteriana la cual se define como la capacidad de un microorganismo de resistir a los efectos del antimicrobiano la que puede resultar en mutaciones al azar o ser inducida <sup>22</sup>

Los recién nacidos con sepsis bacteriana pueden desarrollar signos y síntomas no específicos, entre ellos: hipotermia, hipertermia, hipotensión, hipoperfusión tisular, alteraciones en piel, acidosis metabólica, taquicardia, bradicardia, apnea, distrés respiratoria, letargia, convulsiones, intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, ictericia; de entre ellos, la presentación inicial pudiera incluir solo apnea y taquicardia, <sup>23</sup> por tal motivo, se suele iniciar de forma empírica tratamiento antibiótico si se cuenta con factores de riesgo y dicha presentación clínica inespecífica.

Parte de la problemática encontrada es el no contar con guías bien establecidas para elegir al paciente para el uso de antibióticos. Gianluigi Lacceta y cols publicaron un estudio sobre la eficacia de contar con calculadora de riesgo en sepsis neonatal temprana, se entra en discusión ya que ayuda a no abusar de los antibióticos mientras que de acuerdo con otros autores se considera que puede haber pacientes con cultivos positivos que no recibieron tratamiento antibiótico. La calculadora de sepsis establece como ítems la incidencia local de sepsis neonatal, edad gestacional, temperatura materna intraparto, horas de ruptura de membranas, cultivo positivo de *Streptococo* del Grupo B materno y antibióticos usados intraparto. En dicho estudio realizado en tratamiento antimicrobiano fue necesario en 32 de 265 pacientes mayores de 34 semanas de gestación en las primeras 12 horas de vida, usando la calculadora de sepsis se dio tratamiento a pesar de no contar con cultivos positivos catalogando a los pacientes como clínicamente enfermos, se observó ciertas limitaciones en la calculadora, entre ellas que la incidencia más alta de sepsis es 4/1000 recién nacidos vivos, en instituciones como en las de nuestro país se reporta incidencia mayor a ello. La segunda limitación son los reportes a las 12 horas; sin embargo, la sepsis neonatal temprana abarca hasta

las 72 horas de vida concluyendo que aunque es una herramienta útil en la toma de decisiones, no se puede utilizar en todos los centros de salud y se requiere más investigación con la finalidad de reducir el uso indiscriminado de antibióticos.<sup>24</sup> Otros sistemas de estadificación de riesgo para sepsis neonatal temprano se han desarrollado como la usada mediante inferencia Bayesiana, la cual de forma cuantitativa en recién nacidos pretérmino de 34 semanas y mayores estadifica su riesgo y se estima es útil para disminuir el uso indiscriminado de antibióticos<sup>25</sup>

A pesar de que está bien establecido que el estándar de oro es contar con hemocultivo positivo, en más de la mitad de los casos se encuentran cultivos negativos, a consecuencia de ello los médicos se deben guiar con parámetros clínicos.<sup>3</sup> El valor diagnóstico del conteo de la citometría hemática ha sido ampliamente evaluado, y aunque no son muy sensibles o específicos para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana es uno de los estudios más solicitados. El conteo de la serie blanca y el total de absolutos de neutrófilos son los que más información aporta cuando se encuentran bajos. El número incrementado de bandas, usualmente sugieren sepsis. Trombocitopenia de aparición temprana se asocia a condiciones materno-fetales y no son predictivas a una infección siendo esto con baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo y es por ello que sería erróneo únicamente contemplar la citometría hemática para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

La proteína c reactiva (PCR) es el reactante de fase aguda más estudiado y usado. Se sabe que la media del nivel de la PCR en recién nacidos a término sanos es de 1 mg/L a las 12 horas de edad a 4 mg/L a las 48 horas de vida, siendo el valor de corte 10 mg/dl; sin embargo, la percentil 95 de PCR en niños de término sanos es de 12 a 14 mg/dl incluso algunos recién nacidos pueden tener valores de 40-50 mg/L después del nacimiento vía vaginal.

A diferencia de la PCR, la procalcitonina no traspasa la placenta por lo que no se ve alterada en el labor de parto, los niveles empiezan a elevarse posterior a 2 horas de que inicie el proceso séptico alcanzando su pico a las 12 horas, la desventaja es que no solo se incrementa en los procesos sépticos, también puede alterar sus valores el que se presente hipoxia, asfixia perinatal, preeclampsia.

Se han usado las Interleucinas predominantemente la II 6 y 8 como biomarcadores de alarma temprana, siendo su principal ventaja la elevación temprana en las infecciones que facilitan el diagnóstico oportuno; sin embargo, cuentan con la desventaja de que su vida media tan corta no alcance un nivel pico y con ello se reduzca su sensibilidad <sup>5 11</sup>

Se realizó un estudio en donde se valora la decisión guiada por procalcitonina, comparándolo con otros estudios observacionales de decisiones basadas en PCR <sup>26</sup> en donde concluyen que el medir de forma seriada este reactante de fase aguda reduce de forma significativa el tiempo de duración de administración de antibióticos, siendo de elección la procalcitonina ya que tiene niveles más variados según la vía de nacimiento o posterior a algún procedimiento quirúrgico <sup>26-27</sup>

El tratamiento se puede dividir en dos, tratamiento empírico o tratamiento basado en cultivos. El tratamiento combinado empírico tiene sus bases en cubrir un amplio rango de posibilidades diagnósticas, incluida la infección por gram negativos y gram positivos, debido a que puede haber bacteriemia polimicrobiana, el uso de dos agentes puede proporcionar tratamiento apropiado para las infecciones dobles. Los antimicrobianos pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica y reforzar de esa manera la suma de las actividades antimicrobianas <sup>2</sup> Usualmente se inicia con ampicilina y aminoglucósido, reservado cefalosporinas de tercera y cuarta generación cuando se sospecha de meningitis causada por bacterias gram negativas <sup>28</sup>

### III. JUSTIFICACIÓN

Según datos de INEGI, en México ha sido un logro importante para la sobrevivencia de menores en su primer año de vida, reducir la letalidad de enfermedades respiratorias, infecciosas y parasitarias como principales causas de muerte en las primeras cuatro décadas del siglo XX. De acuerdo con los datos del Sistema Nacional de Información Estadística y Geográfica (SNIEG) la tasa de defunciones de menores de un año por cada mil nacidos vivos se redujo de 20.8 en el año 2000 a 12.1 en 2016 <sup>23</sup>

Pese a que a nivel nacional la tasa de mortalidad infantil en el primer año de vida ha disminuido, este comportamiento no es homogéneo para todas las entidades del país, en 2016, los estados de Puebla (14.4), Campeche (14.1) y Tabasco (14.0) presentaron las tasas más altas de mortalidad infantil a nivel nacional. Dentro de las tres primeras causas de muerte en recién nacidos se encuentran asfixia perinatal, prematuridad y sepsis. Pese a que la incidencia de sepsis es cada vez menor, la mortalidad es muy elevada.<sup>2</sup>

En nuestro hospital, en la unidad de cuidados intensivos neonatales, el mayor volumen de pacientes ingresados es por el diagnóstico de prematuridad, y en aproximadamente el 80% de ellos se inicia manejo antibiótico con penicilina y aminoglucósido, se ha observado el sobretratamiento en los pacientes hospitalizados, es por ello que el objetivo del presente estudio es detectar los factores de riesgo que se presentaron en el periodo de enero 2015 a diciembre 2020 para ayudar a identificar oportunamente los pacientes que requieren el manejo antibiótico y consecuentemente reducir el número de pacientes que no lo requieren para favorecer a la disminución de resistencia bacteriana, problema que se agrava poco a poco y que representará un grave problema en la salud pública en el futuro.

## **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Sepsis neonatal es aquella disfunción orgánica que amenaza la vida, originada por la disregulación de la respuesta del hospedero frente a una infección <sup>4</sup>, hablamos de sepsis neonatal temprana cuando se demuestra la presencia de infección sistémica de etiología bacteriana, viral, fúngica o parasitaria dentro de las primeras 72 horas de vida y definimos sepsis neonatal tardía después de este periodo hasta los 28 días. <sup>5</sup>

En la actualidad la sepsis neonatal temprana continúa siendo la causa principal de muerte en los recién nacidos. La “Global Burden Disease” realizó meta análisis de la mortalidad a nivel global de este padecimiento encontrando incidencia de 2824 casos por cada 100,000 recién nacidos vivos con mortalidad del 17.6% <sup>29</sup> Hablando de los países en desarrollo, se reportan incidencias que van de 49 hasta 170 por cada 1000 nacidos vivos. <sup>30</sup> . En Estados Unidos se reportan de 1.5 a 3.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, mientras que en nuestro país se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos. <sup>1</sup>

Existen múltiples estudios de esta enfermedad, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y se han reportado la existencia de múltiples factores de riesgo para el desarrollo de sepsis temprana, tanto factores neonatales, maternos. <sup>31</sup> Tener conocimiento de los factores maternos y neonatales asociados a esta entidad permite tener un mejor panorama al abordarla y valorar la conducta médico y terapéutica <sup>32</sup> Por este motivo, el objetivo del presente trabajo es analizar aquellos factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital de Especialidades ISSSTEP en el periodo comprendido de enero 2015 a diciembre 2020.

## **V. HIPÓTESIS**

Los factores asociados a la sepsis neonatal temprana son inadecuado control prenatal, infecciones del tracto urinario, corioamnioitis, tiempo de ruptura prematura de membrana, vía de nacimiento, sexo del neonato, edad gestacional, apagar <7 puntos (al minuto 1 y al 5) y peso al nacer.

## **VI. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo general**

Describir los factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal temprana de enero de 2015 a diciembre de 2020 de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP).

### **B. Objetivos específicos**

- Identificar factores maternos (control prenatal infecciones del tracto urinario, corioamnioitis y tiempo de ruptura prematura de membrana) como factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana.
- Identificar si la vía de nacimiento es un factor de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana.
- Determinar si los factores del neonato como el sexo del neonato, edad gestacional, apagar <7 puntos (al minuto 1 y al 5) y peso al nacer están asociados a la sepsis neonatal.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A. Diseño de estudio**

Observacional, analítico, casos y controles y retrospectivo

### **B. Ubicación temporo-espacial**

Unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) de enero 2015 a diciembre de 2020.

## **C. Estrategia de trabajo**

El estudio se realizó dentro de las instalaciones del ISSSTEP donde se obtuvieron los expedientes clínicos de los RN de enero de 2015 a diciembre de 2020 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se realizó la clasificación de los RN de acuerdo a los factores presentados para determinar si existía relación entre el evento y estos.

## **D. Muestreo**

### **Criterios de inclusión**

#### **Casos**

- Expedientes de RN de la unidad de cuidados intensivos ISSSTEP con diagnóstico de sepsis temprana a base de hemocultivo, datos clínicos o procalcitonina elevada que permanecen en la unidad de cuidados intensivos.
- Expedientes de RN de la unidad de cuidados intensivos ISSSTEP donde se puedan determinar las variables de estudio de forma precisa.

#### **Controles**

- Expedientes de recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos ISSSTEP sin diagnóstico de sepsis temprana a base de hemocultivo, datos clínicos o reactantes de fase aguda elevados que permanecen en la unidad de cuidados intensivos.

### **Criterios de exclusión**

- Expedientes de recién nacido de la unidad de cuidados intensivos ISSSTEP que no cumplan con diagnóstico de sepsis temprana o hayan sido trasladados de otra unidad.

### **Criterios de eliminación**

- Expedientes de RN cuyos expedientes clínicos no estén debidamente llenados.

## E. Definición de variables

| VARIABLE                                | TIPO          | NATURALEZA   | OPERACIONALIZACIÓN                                                |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|---------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |               |              | ESCALA                                                            | DEFINICIÓN CONCEPTUAL                                                                                                                                                                               |
| Controles Prenatales                    | Independiente | Cualitativa  | ≤ 6 controles<br>≥ 6 controles                                    | Serie de intervenciones destinadas a identificar y modificar los riesgos médicos, de comportamiento y psicosociales con el objetivo de cuidar la salud de la mujer u obtener un resultado perinatal |
| Peso                                    | Independiente | Cuantitativa | <2500 g<br>>2500 g                                                | Peso del neonato en kg inmediatamente después de su nacimiento                                                                                                                                      |
| Infecciones en Vías Urinarias           | Independiente | Cualitativa  | Presente (si)<br>Ausente (no)                                     | Colonización y multiplicación microbiana a lo largo del tracto urinario                                                                                                                             |
| Cervicovaginitis                        | Independiente | Cualitativa  | Presente (si)<br>Ausente (no)                                     | Inflamación de la mucosa vaginal, cuya causa generalmente se debe a infecciones por hongos (cándida), bacterias (vaginosis) y protozoario por trichomonas vaginalis                                 |
| Corioamnioitis                          | Independiente | Cualitativa  | Criterios de Gibbs                                                | Infección materna que afecta corion y líquido amniótico cuyas manifestaciones son fiebre, hipersensibilidad uterina, taquicardia materna, taquicardia fetal, líquido amniótico fétido y purulento   |
| Tiempo de ruptura prematura de membrana | Independiente | Cuantitativa | >20 horas (si)<br>Ausente (no)                                    | La ruptura de las membranas ovulares antes del trabajo de parto activo                                                                                                                              |
| Vía de nacimiento                       | Independiente | Cualitativa  | Vaginal<br>Cesárea                                                | Medio por el cual se obtiene el recién nacido                                                                                                                                                       |
| Sexo                                    | Independiente | Cualitativa  | Femenino<br>Masculino                                             | Condición que divide a los seres humanos en masculino y femenino                                                                                                                                    |
| Edad Gestacional                        | Independiente | Cuantitativa | Clasificación de Capurro:<br>Recién nacido pretérmino:<br><37 SDG | Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto.                                                                                           |

|       |               |              |                                                                                              |                                                                                              |
|-------|---------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |               |              | Recién nacido a término: 37-41 SDG<br>Recién nacido post término: 42 SDG o más.<br>(Anexo 1) |                                                                                              |
| Apgar | Independiente | Cuantitativa | ≤ 7 puntos<br>≥ 7 puntos<br>(Anexo 2)                                                        | Herramienta conveniente para notificar el estado del neonato y la respuesta a la reanimación |

## F. Método de recolección de datos

Se seleccionaron expedientes de RN con diagnóstico de sepsis a base PCR, VSG o procalcitonina elevada de la unidad de cuidados intensivos con una antigüedad de 5 años en el periodo de enero 2015 a diciembre 2020.

## G. Técnicas y procedimientos

Los datos se registraron en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft ®) donde se recabaron los siguientes datos (Anexo 3):

- Grupo
- Sexo
- Semanas de gestación
- Peso
- APGAR
- Vía de nacimiento
- Número de consultas
- ITU en el segundo trimestre y tercer trimestre
- Cervicovaginitis en el primer segundo y tercer trimestre
- Corioamnioitis
- Horas de rotura prematura de membranas
- Leucocitos
- Plaquetas
- Procalcitonina
- PCR
- VSG
- Cultivo

Posteriormente se elaboró estadística descriptiva para cada variable.

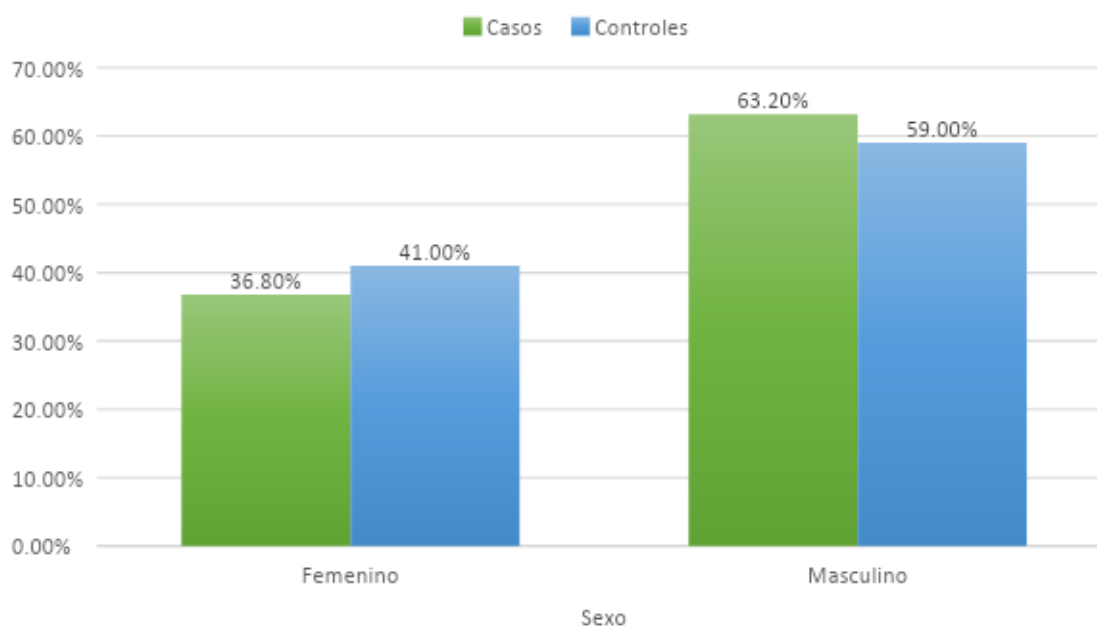
## VIII. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos del análisis de una población de 121 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Cuadro 1: Comparativo por sexo de los neonatos incluidos en el estudio

|           | Grupo Casos |            | Grupo Controles |            | Valor p |
|-----------|-------------|------------|-----------------|------------|---------|
|           | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia      | Porcentaje |         |
| Femenino  | 14          | 36.8%      | 34              | 41.0%      | 0.668   |
| Masculino | 24          | 63.2%      | 49              | 59.0%      |         |
| Total     | 38          | 100.0%     | 83              | 100.0%     |         |

Gráfica 1: Comparativo por sexo de los neonatos incluidos en el estudio

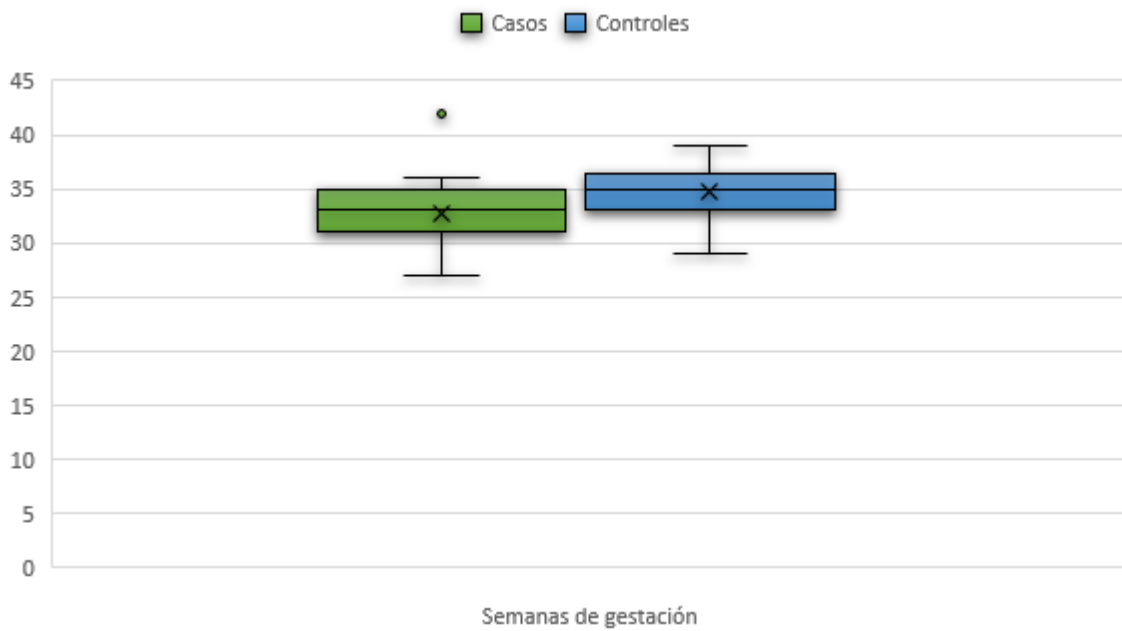


El sexo masculino se presentó mayormente en los casos (63.2% vs 59.0%) no mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.668$ ).

Cuadro 2: Comparativo por semanas de gestación de los neonatos incluidos en el estudio

|                      | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|----------------------|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|                      | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
| Semanas de gestación | 32.92       | 3.06                | 35.20           | 2.99                | 0.000   |

Gráfica 2: Comparativo por semanas de gestación de los neonatos incluidos en el estudio

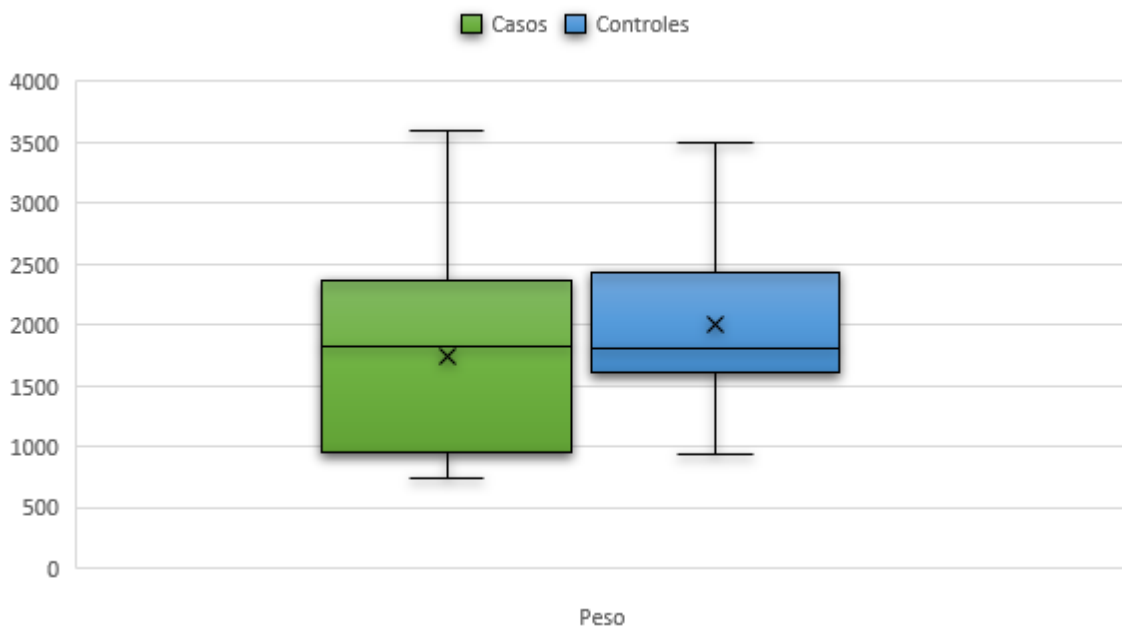


Las semanas de gestación mostraron una media mayor para los controles (35.20±2.99 vs 32.92±3.06) mostrándose significativa la diferencia (p=0.000).

Cuadro 3: Comparativo por peso de los neonatos incluidos en el estudio

|      | Grupo   |                     | Controles |                     | Valor p |
|------|---------|---------------------|-----------|---------------------|---------|
|      | Casos   |                     |           |                     |         |
|      | Media   | Desviación estándar | Media     | Desviación estándar |         |
| Peso | 1727.63 | 710.54              | 2085.24   | 644.06              | 0.007   |

Gráfica 3: Comparativo por peso de los neonatos incluidos en el estudio

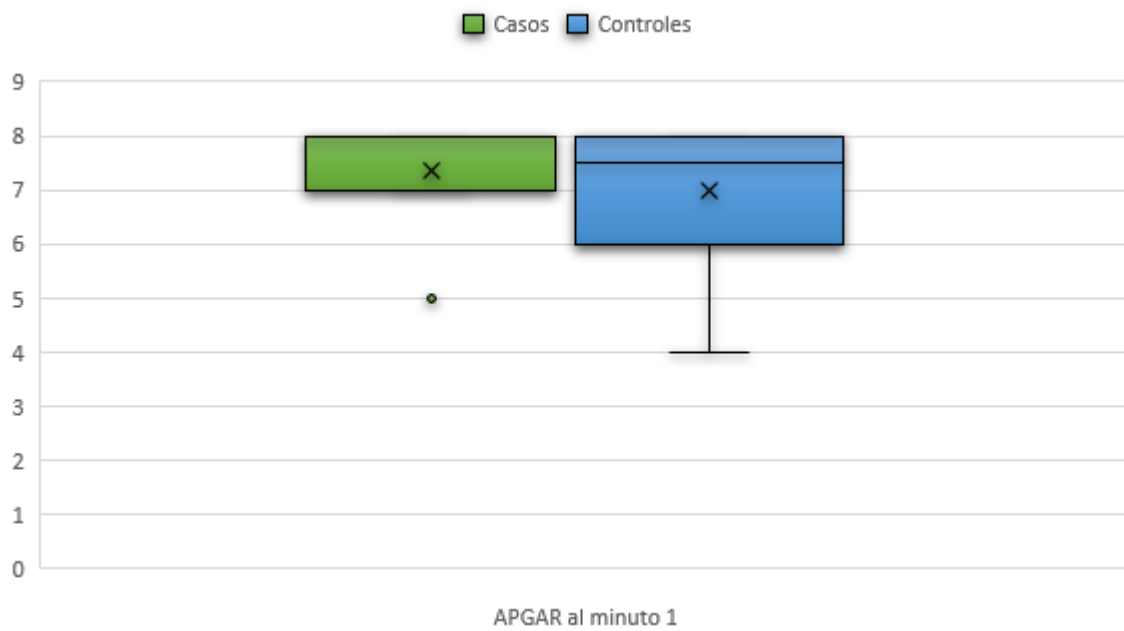


El peso mostró una media mayor para los controles ( $2085.24 \pm 644.06$  vs  $1727.63 \pm 710.54$ ) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.007$ ).

Cuadro 4: Comparativo por APGAR al minuto 1 de los neonatos incluidos en el estudio

|                   | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|-------------------|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|                   | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
| APGAR al minuto 1 | 7.29        | 1.04                | 7.16            | 1.06                | 0.522   |

Gráfica 4: Comparativo por APGAR al minuto 1 de los neonatos incluidos en el estudio

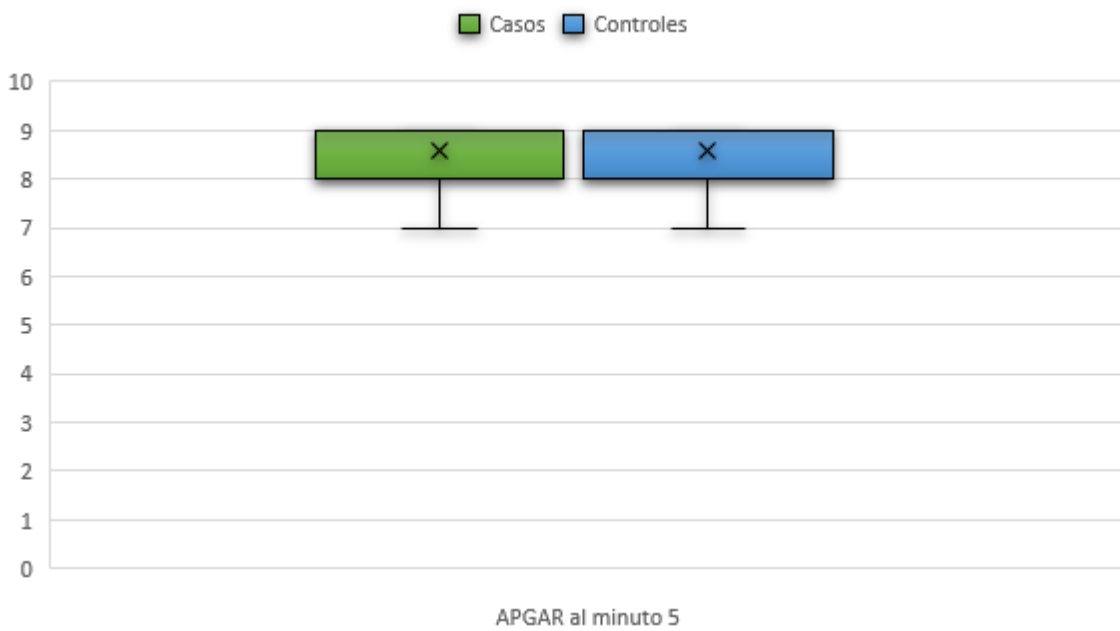


El APGAR al minuto 1 mostró una media mayor para los casos ( $7.29 \pm 1.04$  vs  $7.16 \pm 1.06$ ) mostrándose no significativa la diferencia ( $p=0.522$ ).

Cuadro 5: Comparativo por APGAR al minuto 5 de los neonatos incluidos en el estudio

|                   | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|-------------------|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|                   | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
| APGAR al minuto 5 | 8.50        | .73                 | 8.71            | .51                 | 0.068   |

Gráfica 5: Comparativo por APGAR al minuto 5 de los neonatos incluidos en el estudio

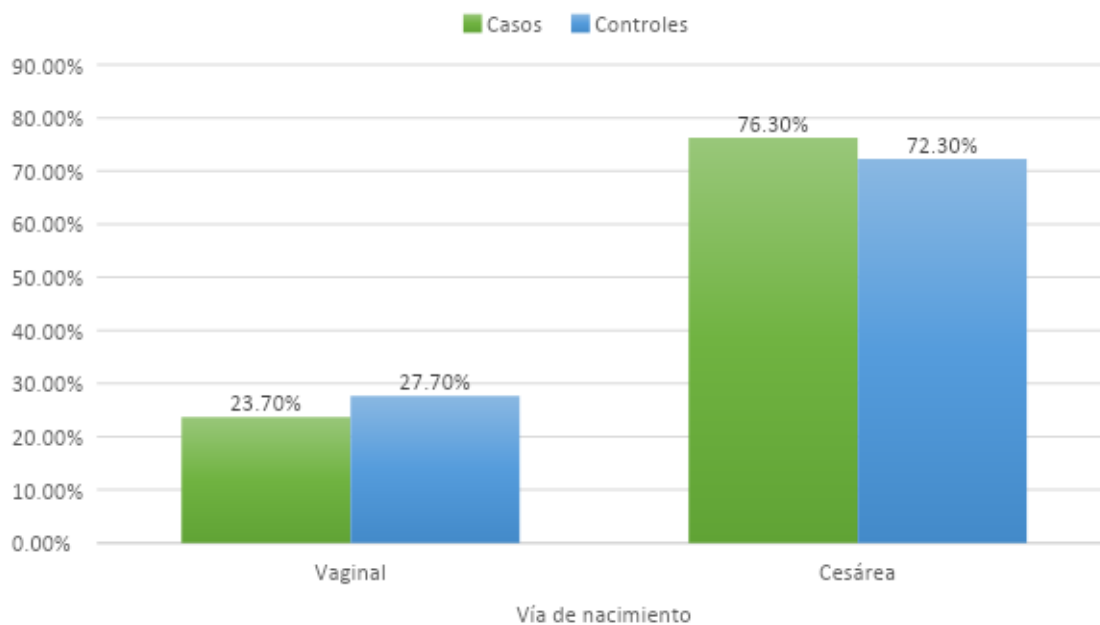


El APGAR al minuto 5 mostró una media mayor para los controles ( $8.71 \pm 0.51$  vs  $8.50 \pm 0.73$ ) mostrándose no significativa la diferencia ( $p=0.068$ ).

Cuadro 6: Comparativo por vía de nacimiento de los neonatos incluidos en el estudio

|         | Grupo Casos |            | Controles  |            | Valor p |
|---------|-------------|------------|------------|------------|---------|
|         | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |         |
| Vaginal | 9           | 23.7%      | 23         | 27.7%      | 0.643   |
| Cesárea | 29          | 76.3%      | 60         | 72.3%      |         |
| Total   | 38          | 100.0%     | 83         | 100.0%     |         |

Gráfica 6: Comparativo por vía de nacimiento de los neonatos incluidos en el estudio

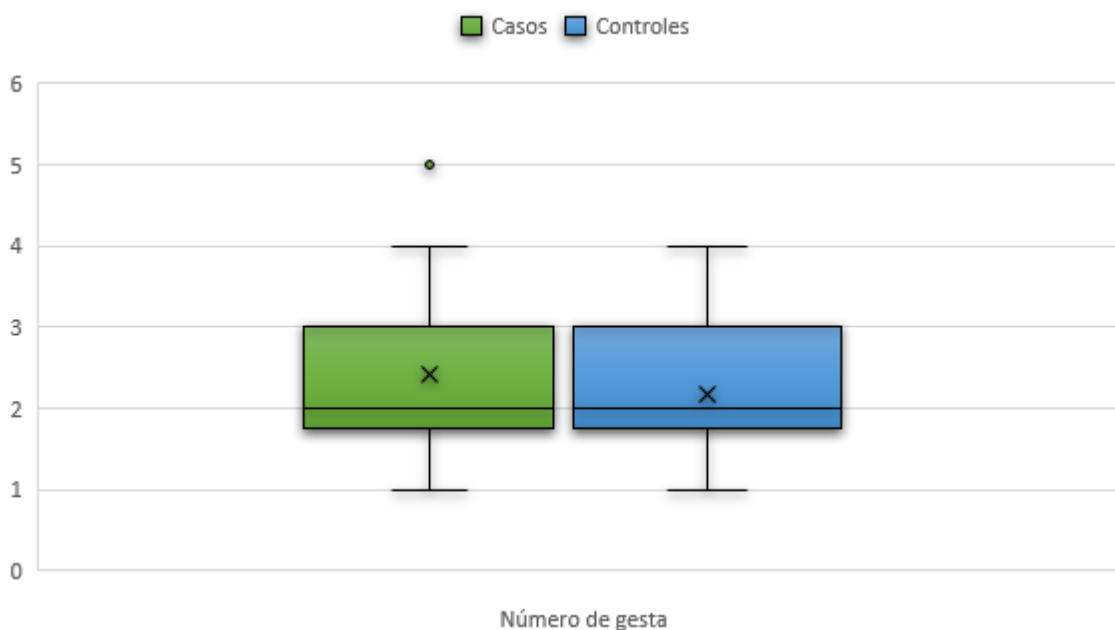


La vía de nacimiento cesárea se presentó mayormente en los casos (76.3% vs 72.3%) no mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.643$ ).

Cuadro 8: Comparativo por número de gesta de los neonatos incluidos en el estudio

|                 | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|-----------------|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|                 | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
| Número de gesta | 2.45        | 1.08                | 2.35            | .94                 | 0.614   |

Gráfica 8: Comparativo por número de gesta de los neonatos incluidos en el estudio

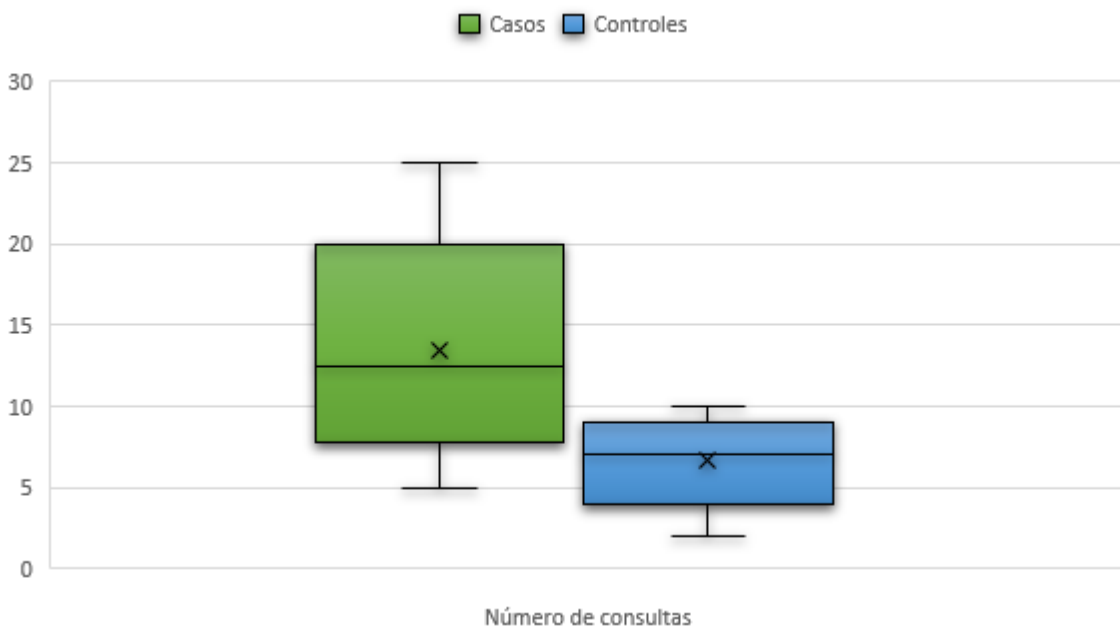


El número de gesta mostró una media mayor para los casos ( $2.45 \pm 1.08$  vs  $2.35 \pm 0.94$ ) mostrándose no significativa la diferencia ( $p=0.614$ ).

Cuadro 9: Comparativo por número de consultas de los neonatos incluidos en el estudio

|                     | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|---------------------|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|                     | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
| Número de consultas | 11.76       | 6.50                | 8.57            | 4.96                | 0.004   |

Gráfica 9: Comparativo por número de consultas de los neonatos incluidos en el estudio

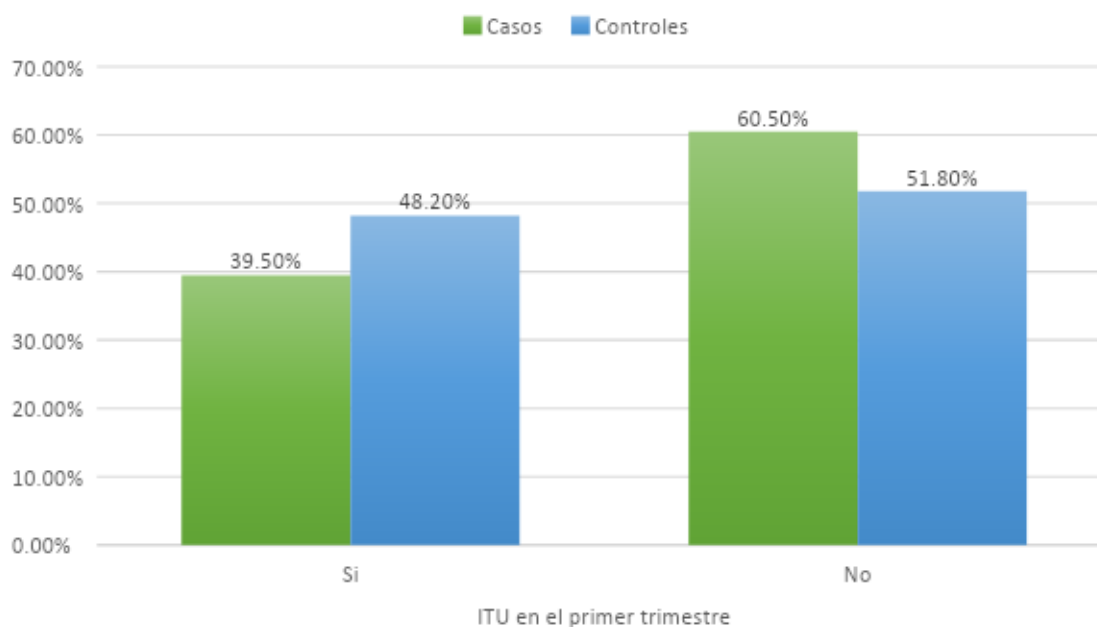


El número de consultas mostró una media mayor para los casos ( $11.76 \pm 6.50$  vs  $8.57 \pm 4.96$ ) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.004$ ).

Cuadro 10: Comparativo por ITU en el primer trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

|       | Grupo Casos |            | Controles  |            | Valor p |
|-------|-------------|------------|------------|------------|---------|
|       | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |         |
| Si    | 15          | 39.5%      | 40         | 48.2%      | 0.373   |
| No    | 23          | 60.5%      | 43         | 51.8%      |         |
| Total | 38          | 100.0%     | 83         | 100.0%     |         |

Gráfica 10: Comparativo por ITU en el primer trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

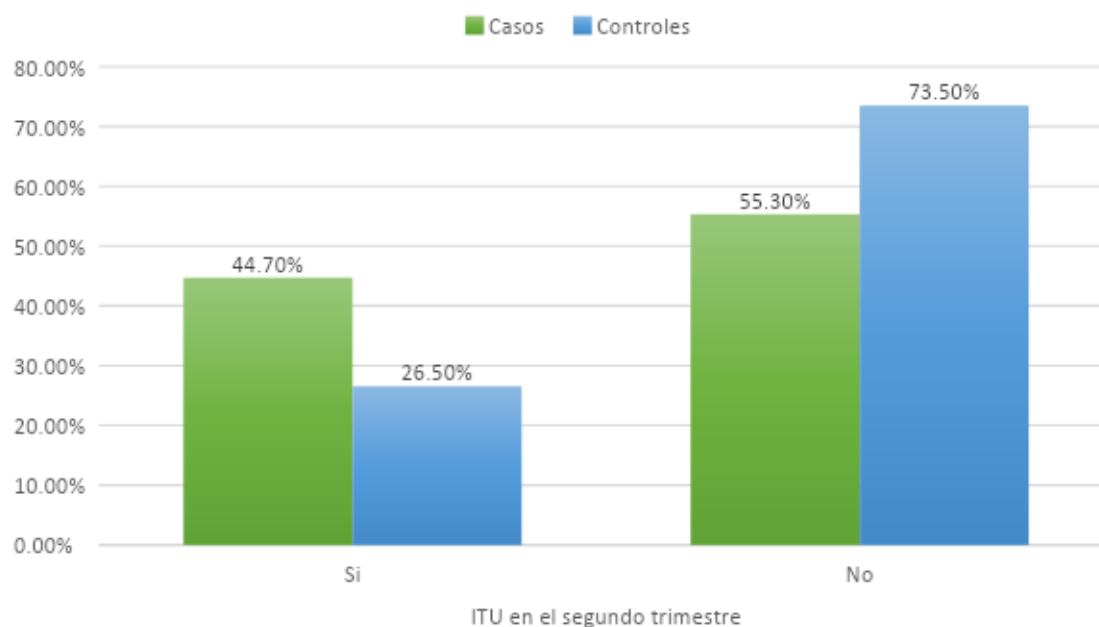


La ITU durante el primer trimestre se presentó mayormente en los controles (48.2% vs 39.5%) no mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.373$ ).

Cuadro 11: Comparativo por ITU en el segundo trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

|       | Grupo Casos |            | Grupo Controles |            | Valor p |
|-------|-------------|------------|-----------------|------------|---------|
|       | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia      | Porcentaje |         |
| Si    | 17          | 44.7%      | 22              | 26.5%      | 0.047   |
| No    | 21          | 55.3%      | 61              | 73.5%      |         |
| Total | 38          | 100.0%     | 83              | 100.0%     |         |

Gráfica 11: Comparativo por ITU en el segundo trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

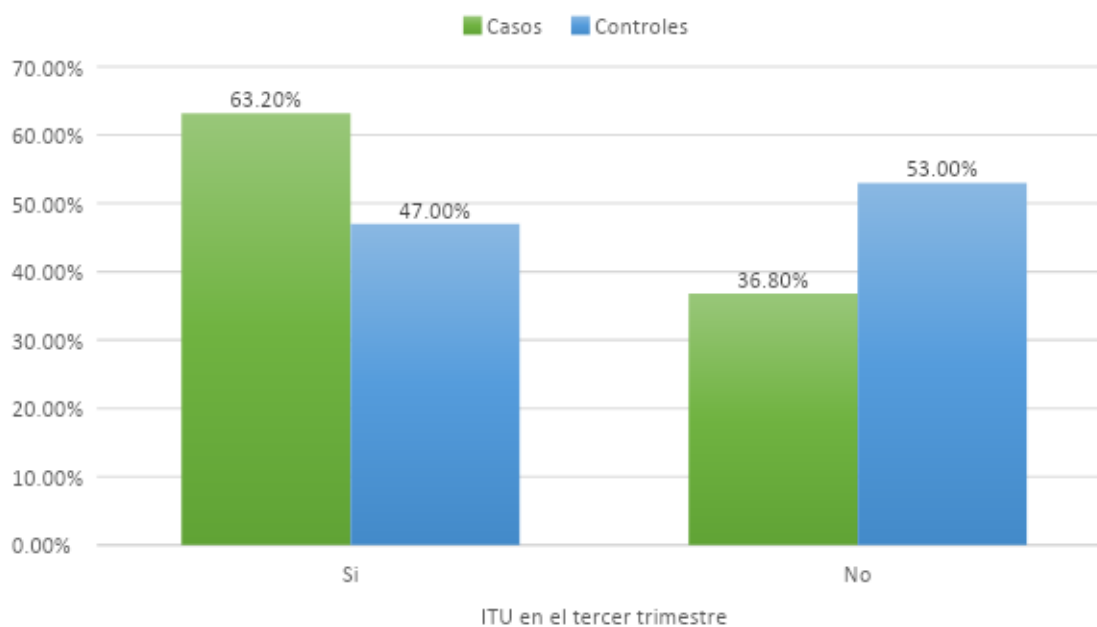


La ITU durante el segundo trimestre se presentó mayormente en los casos (44.7% vs 26.5%) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.047$ ).

Cuadro 12: Comparativo por ITU en el tercer trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

|       | Grupo Casos |            | Controles  |            | Valor p |
|-------|-------------|------------|------------|------------|---------|
|       | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |         |
| Si    | 24          | 63.2%      | 39         | 47.0%      | 0.100   |
| No    | 14          | 36.8%      | 44         | 53.0%      |         |
| Total | 38          | 100.0%     | 83         | 100.0%     |         |

Gráfica 12: Comparativo por ITU en el tercer trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

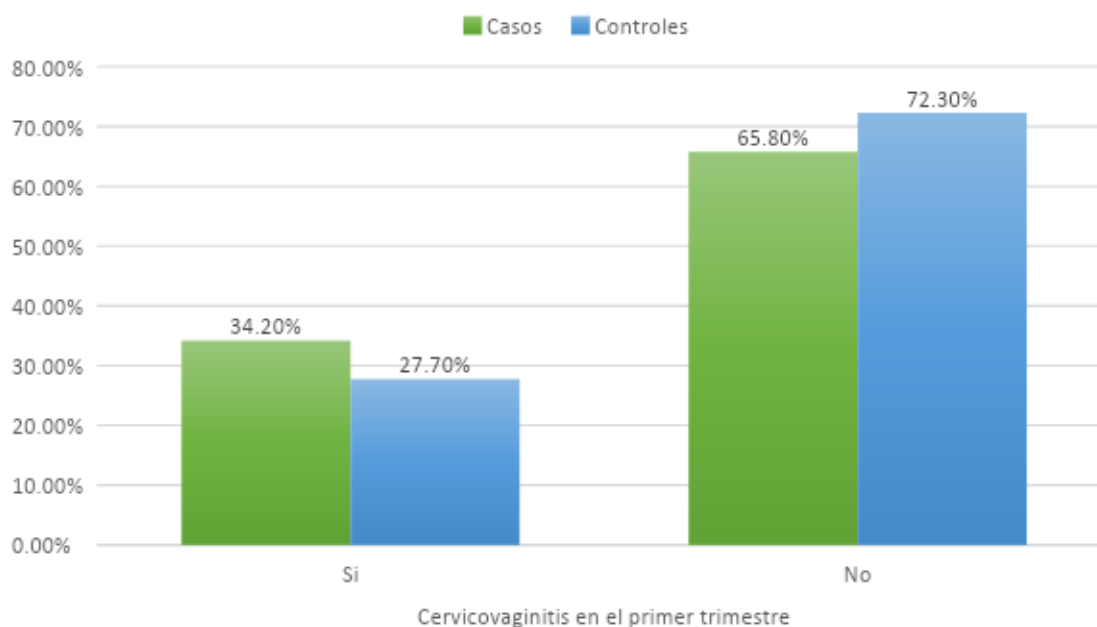


La ITU durante el tercer trimestre se presentó mayormente en los casos (63.2% vs 47.0%) no mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.100$ ).

Cuadro 13: Comparativo por cervicovaginitis en el primer trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

|       | Grupo Casos |            | Grupo Controles |            | Valor p |
|-------|-------------|------------|-----------------|------------|---------|
|       | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia      | Porcentaje |         |
| Si    | 13          | 34.2%      | 23              | 27.7%      | 0.470   |
| No    | 25          | 65.8%      | 60              | 72.3%      |         |
| Total | 38          | 100.0%     | 83              | 100.0%     |         |

Gráfica 13: Comparativo por cervicovaginitis en el primer trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

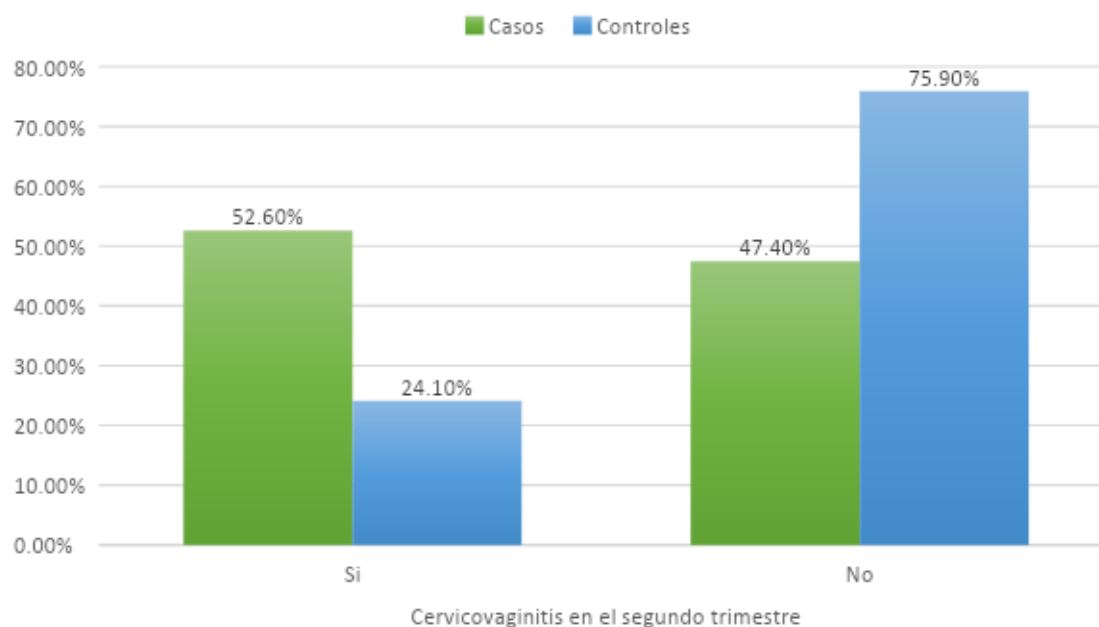


La presencia de cervicovaginitis durante el primer trimestre se presentó mayormente en los casos (34.2% vs 27.7%) no mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.470$ ).

Cuadro 14: Comparativo por cervicovaginitis en el segundo trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

|       | Grupo Casos |            | Controles  |            | Valor p |
|-------|-------------|------------|------------|------------|---------|
|       | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |         |
| Si    | 20          | 52.6%      | 20         | 24.1%      | 0.002   |
| No    | 18          | 47.4%      | 63         | 75.9%      |         |
| Total | 38          | 100.0%     | 83         | 100.0%     |         |

Gráfica 14: Comparativo por cervicovaginitis en el segundo trimestre de los neonatos incluidos en el estudio

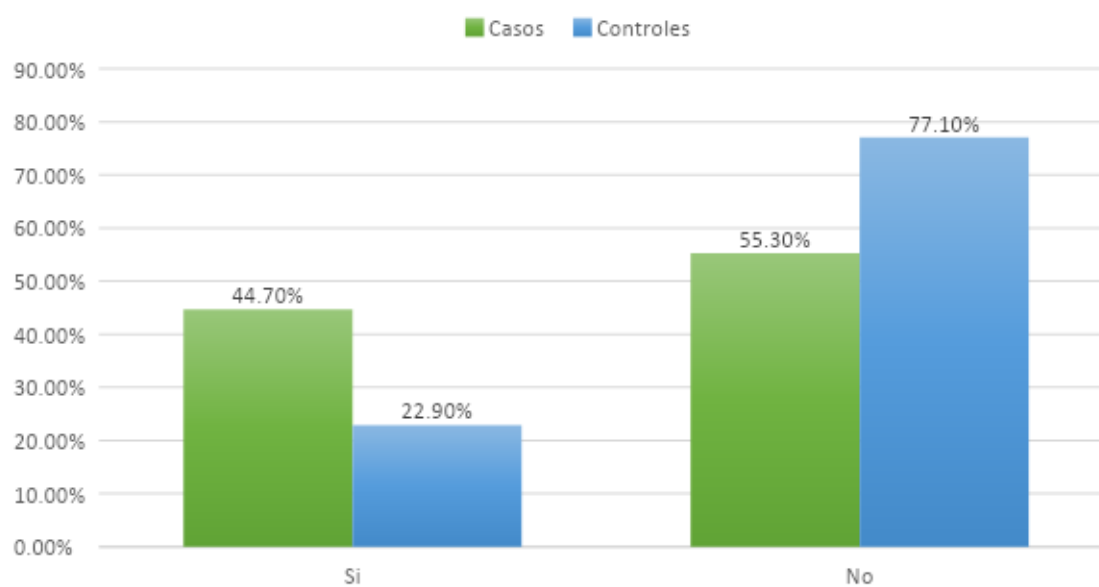


La presencia de cervicovaginitis durante el segundo trimestre se presentó mayormente en los casos (52.6% vs 24.1%) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.002$ ).

Cuadro 15: Comparativo por presencia de corioamnioititis de la madre de los neonatos incluidos en el estudio

|       | Grupo Casos |            | Controles  |            | Valor p |
|-------|-------------|------------|------------|------------|---------|
|       | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |         |
| Si    | 17          | 44.7%      | 19         | 22.9%      | 0.015   |
| No    | 21          | 55.3%      | 64         | 77.1%      |         |
| Total | 38          | 100.0%     | 83         | 100.0%     |         |

Gráfica 15: Comparativo por corioamnioititis de los neonatos incluidos en el estudio

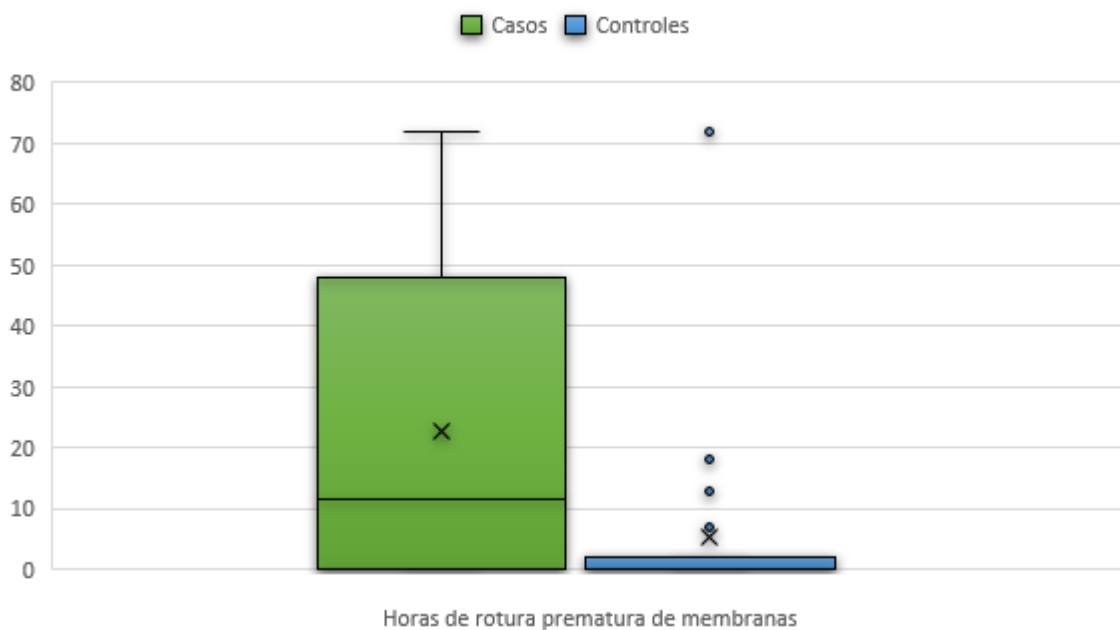


La presencia de corioamnioititis se presentó mayormente en los casos (44.7% vs 22.9%) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.015$ ).

Cuadro 16: Comparativo por horas de RPM de los neonatos incluidos en el estudio

|                                        | Grupo Casos |                     | Controles |                     | Valor p |
|----------------------------------------|-------------|---------------------|-----------|---------------------|---------|
|                                        | Media       | Desviación estándar | Media     | Desviación estándar |         |
| Horas de rotura prematura de membranas | 24.66       | 26.93               | 6.91      | 17.12               | 0.000   |

Gráfica 16: Comparativo por horas de RPM de los neonatos incluidos en el estudio

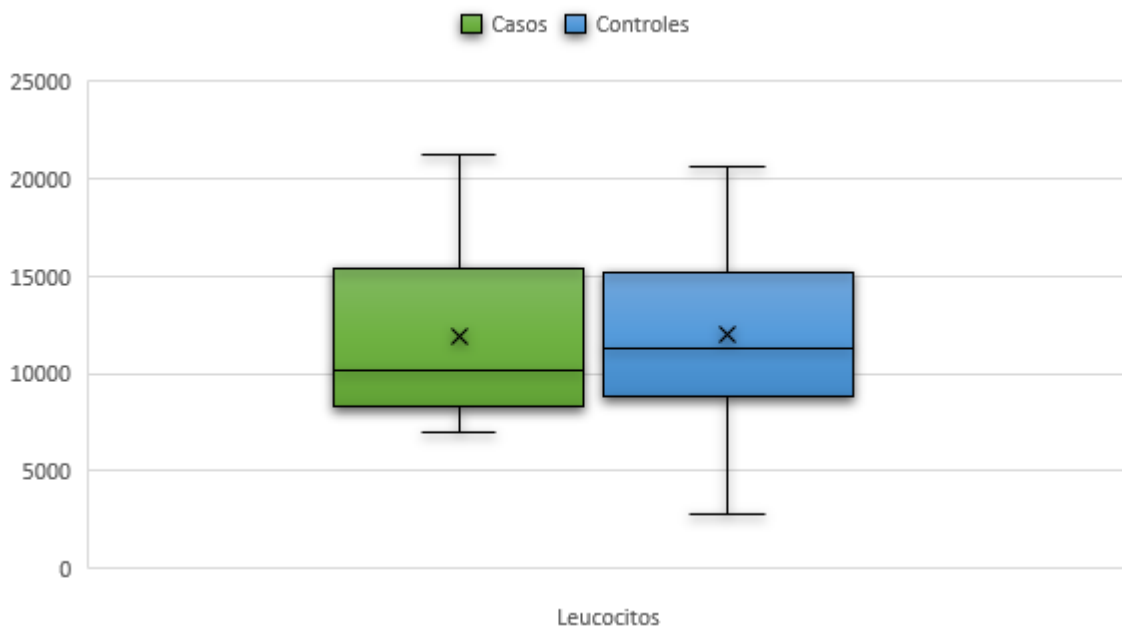


Las horas de rotura prematura de membranas mostraron una media mayor para los casos ( $24.66 \pm 26.93$  vs  $6.91 \pm 17.12$ ) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.000$ ).

Cuadro 17: Comparativo por conteo de leucocitos de los neonatos incluidos en el estudio

|            | Grupo    |                     | Controles |                     | Valor p |
|------------|----------|---------------------|-----------|---------------------|---------|
|            | Casos    |                     |           |                     |         |
|            | Media    | Desviación estándar | Media     | Desviación estándar |         |
| Leucocitos | 11306.05 | 4138.24             | 12603.96  | 9079.18             | 0.402   |

Gráfica 17: Comparativo por conteo de leucocitos de los neonatos incluidos en el estudio

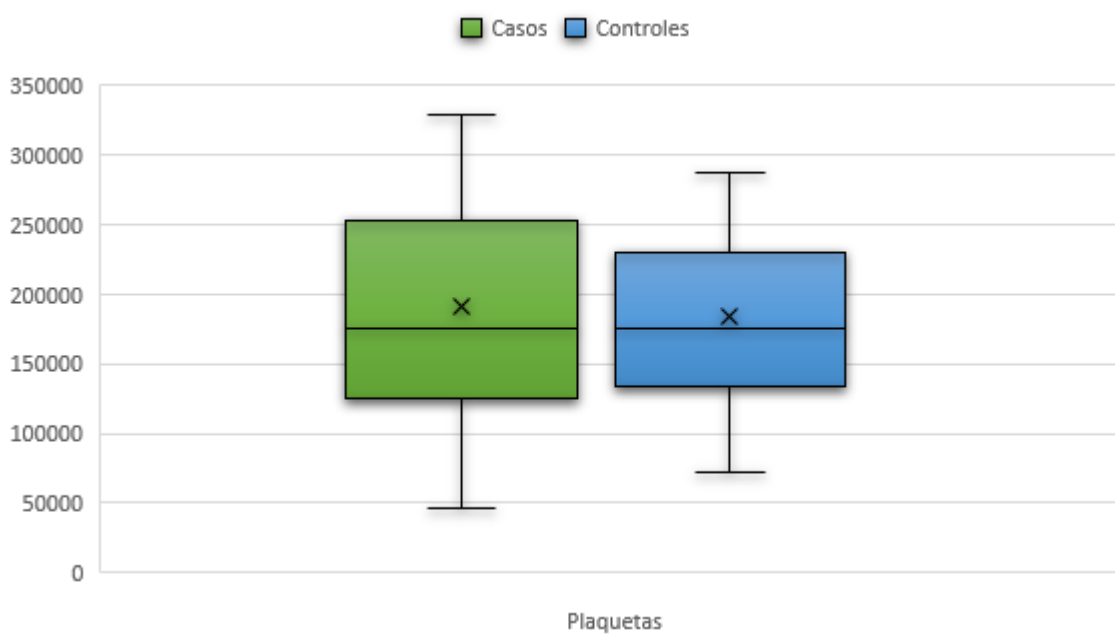


El conteo de leucocitos mostró una media mayor para los controles (12603.96±9079.18 vs 11306.05±4138.24) mostrándose no significativa la diferencia (p=0.402).

Cuadro 18: Comparativo por conteo de plaquetas de los neonatos incluidos en el estudio

|           | Grupo     |                     | Controles |                     | Valor p |
|-----------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|---------|
|           | Casos     |                     |           |                     |         |
|           | Media     | Desviación estándar | Media     | Desviación estándar |         |
| Plaquetas | 186745.37 | 88750.94            | 190700.52 | 59400.47            | 0.773   |

Gráfica 18: Comparativo por conteo de plaquetas de los neonatos incluidos en el estudio

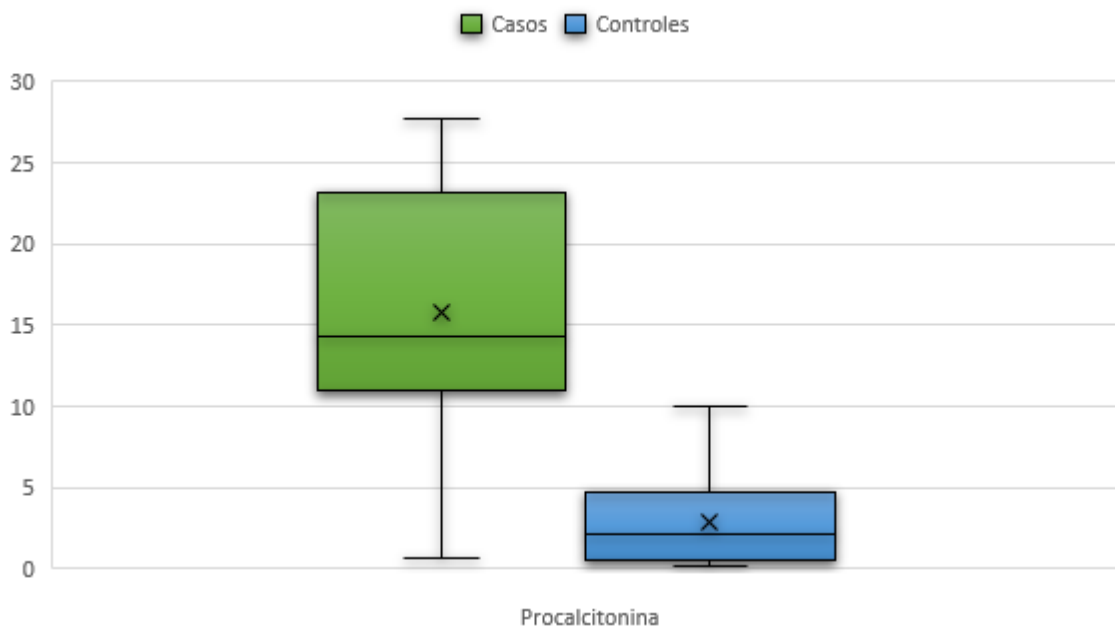


El conteo de plaquetas mostró una media mayor para los controles ( $190700.52 \pm 59400.47$  vs  $186745.37 \pm 88750.94$ ) mostrándose no significativa la diferencia ( $p=0.773$ ).

Cuadro 19: Comparativo por niveles de procalcitonina de los neonatos incluidos en el estudio

|                | Grupo Casos |                     | Controles |                     | Valor p |
|----------------|-------------|---------------------|-----------|---------------------|---------|
|                | Media       | Desviación estándar | Media     | Desviación estándar |         |
| Procalcitonina | 15.27       | 7.11                | 3.15      | 1.71                | 0.000   |

Gráfica 19: Comparativo por niveles de procalcitonina de los neonatos incluidos en el estudio

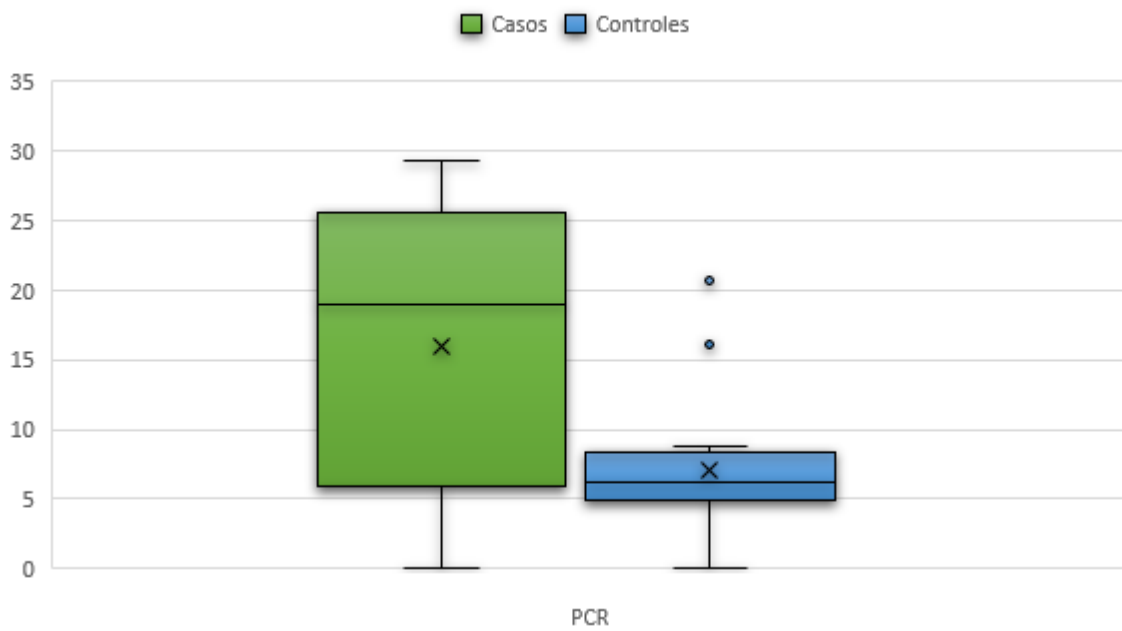


El nivel de procalcitonina mostró una media mayor para los casos ( $15.27 \pm 7.11$  vs  $3.15 \pm 1.71$ ) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.000$ ).

Cuadro 20: Comparativo por niveles de PCR de los neonatos incluidos en el estudio

| PCR | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|-----|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|     | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
|     | 14.90       | 10.10               | 5.55            | 3.21                |         |

Gráfica 20: Comparativo por niveles de PCR de los neonatos incluidos en el estudio

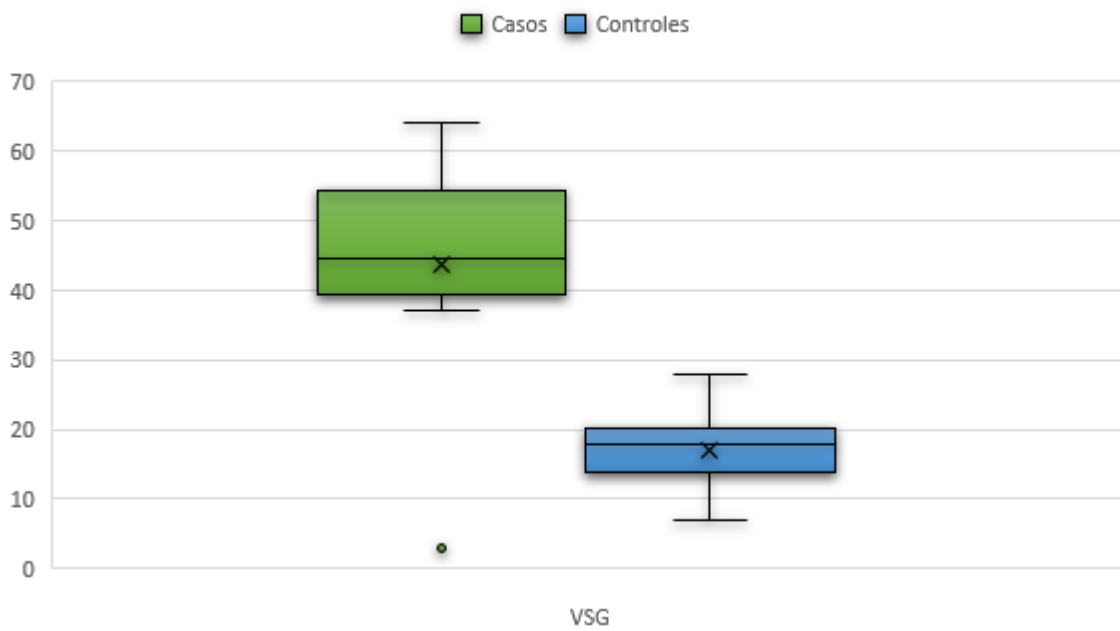


El nivel de PCR mostró una media mayor para los casos ( $14.90 \pm 10.10$  vs  $5.55 \pm 3.21$ ) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.000$ ).

Cuadro 21: Comparativo por VSG de los neonatos incluidos en el estudio

|     | Grupo Casos |                     | Grupo Controles |                     | Valor p |
|-----|-------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
|     | Media       | Desviación estándar | Media           | Desviación estándar |         |
| VSG | 45.37       | 15.06               | 16.86           | 6.95                | 0.000   |

Gráfica 21: Comparativo por VSG de los neonatos incluidos en el estudio



La VSG mostró una media mayor para los casos ( $45.37 \pm 15.06$  vs  $16.86 \pm 6.95$ ) mostrándose significativa la diferencia ( $p=0.000$ ).

Cuadro 23: Análisis de los factores de riesgo estudiados de sepsis neonatal de inicio temprano

|                                          | Odds ratio | IC 95%          |
|------------------------------------------|------------|-----------------|
| Sexo masculino                           | 1.190      | 0.539-2.624     |
| Semanas de gestación menor de 35 semanas | 5.309      | 1.885-14.950    |
| Peso menor de 2,000 gramos               | 1.359      | 0.623-2.966     |
| Apgar el minuto 1 menor de 7             | 0.782      | 0.360-1.696     |
| Apgar al minuto 5 menor de 8             | 1.617      | 0.713-3.672     |
| Nacimiento por vía cesárea               | 1.235      | 0.508-3.005     |
| Edad materna mayor de 30 años            | 3.520      | 1.326-9.346     |
| Número de gesta mayor de 2               | 0.696      | 0.262-1.854     |
| Número de consultas mayor de 10          | 2.952      | 1.319-6.609     |
| ITU en el primer trimestre               | 0.701      | 0.321-1.529     |
| ITU en el segundo trimestre              | 2.245      | 1.004-5.016     |
| ITU en el tercer trimestre               | 1.934      | 0.880-4.251     |
| Cervicovaginitis en el primer trimestre  | 1.357      | 0.595-3.095     |
| Cervicovaginitis en el segundo trimestre | 3.500      | 1.555-7.880     |
| Corioamnioitis                           | 2.727      | 1.202-6.186     |
| RPM mayor de 20 horas                    | 5.600      | 2.395-13.094    |
| Leucocitos mayor de 10,000 x microlitro  | 0.435      | 0.199-0.951     |
| Plaquetas menor de 150,000 x microlitro  | 0.779      | 0.329-1.847     |
| Procalcitonina mayor de 5 ng/mL          | 729.000    | 98.768-5380.687 |
| PCR mayor de 10 mg/L                     | 77.885     | 16.452-368.706  |
| VSG mayor de 20 mm/h                     | 22.917     | 6.476-81.101    |
|                                          |            |                 |

Se observa que los factores de riesgo significativos en orden descendiente fueron: Las Horas de RPM mayor de 20 (OR=5.600, IC 95%=2.395-13.094), Semanas de gestación menor de 35 semanas (OR=5.309, IC 95%=1.885-14.950), Edad materna mayor de 30 años (OR=3.52, IC 95%=1.326-9.346), Cervicovaginitis en el segundo trimestre (OR=3.5, IC 95%=1.555-7.880), Número de consultas mayor de 10 (OR=2.952, IC 95%=1.319-6.609), Corioamnionitis (OR=2.727, IC 95%=1.202-6.186), y por último ITU en el segundo trimestre (OR=2.245, IC 95%=1.004-5.016). La procalcitonina mayor de 5 ng/mL (OR=729.000, IC 95%=98.768-5380.687), PCR mayor de 10 mg/L (OR=77.885, IC 95%=16.452-368.706), VSG mayor de 20 (OR=22.917, IC 95%=6.476-81.101), aunque hablando de estos tres reactantes de fase aguda, el intervalo de confianza es muy amplio, restando valor estadístico.

## IX. DISCUSIÓN

Posterior al análisis de los resultados obtenidos en la presente investigación se encontró que los niveles de PCR mayores de 10 mg/L se comportó como una prueba predictora significativa de sepsis (OR=77.885, IC 95%=16.452-368.706), se ha descrito que la proteína C reactiva es una de las pruebas más estudiadas como método de diagnóstico de la sepsis neonatal. Aunque presenta una baja sensibilidad al inicio del proceso infeccioso, su valor diagnóstico mejora cuando se realizan determinaciones seriadas y en combinación con otros métodos diagnósticos como interleucinas y procalcitonina. Licon et al encontró que la proteína C reactiva realizada en las primeras 24 horas de vida tiene un valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad muy bajos, sin embargo, el valor predictivo positivo aumenta del 5 al 85% en la proteína C reactiva de control realizada a las 48 h, y la sensibilidad aumenta del 5.5 al 94%, lo que indica que la proteína C reactiva a las 48 h tiene una alta probabilidad de detectar sepsis neonatal de inicio temprano.<sup>33</sup>

Otra prueba predictora significativa fue la VSG mayor de 20 mm/hora (OR=22.917, IC 95%=6.476-81.101), lo que se encuentra en similitud a lo reportado por Bharad et al donde los parámetros de laboratorio que mostraron alta significación estadística ( $p < 0.01$ ) fueron velocidad de sedimentación elevada ( $> 10$  mm / 1ª hora), relación de neutrófilos inmaduros a totales  $> 0.2$  y hemocultivo positivo ( $p = 0.007$ ).<sup>34</sup>

Esta similitud se explica por los incrementos celulares secundarios a la sepsis y que constituyen la respuesta inmune del paciente.

Con lo anterior un factor de riesgo significativo se constituye por las horas de RPM mayor de 20 horas (OR=5.600, IC 95%=2.395-13.094), lo que está en concordancia con el estudio de Masanja et al. Se encontró que la rotura prematura de membranas durante 18 h tenía una asociación significativa con sepsis de inicio temprano (OR= 2.417, IC 95%=1.120–5.217).<sup>35</sup>

La ruptura temprana de membranas junto con el trabajo de parto prolongado aumenta el riesgo de adquirir infecciones ascendentes desde el tracto materno hacia el saco amniótico; este riesgo se debe al hecho que la rotura prematura de membranas aumenta las posibilidades de que los microorganismos vaginales asciendan e infecten el saco amniótico.<sup>34</sup>

Otro resultado hallado en el presente estudio fue que las semanas de gestación menor de 34 semanas se presentaron como factor de riesgo significativo (OR=5.309, IC 95%=1.885-14.950), lo que ha sido descrito también por Masanja et al, donde la obtención de un feto prematuro fue un factor de riesgo importante (OR= 2.646, IC 95%=1.143–6.128).<sup>35</sup>

Del mismo modo, Palatnik et al demostró que la edad gestacional al momento del parto < 28 semanas (OR=7.86, IC 95%=0.24–261.37) se asoció significativamente con sepsis neonatal de inicio temprano. La prematurez condiciona un desarrollo incompleto de los órganos y sistemas del organismo fetal, lo que se constituye como una condición que favorece la sepsis de inicio temprano.<sup>36</sup>

Por último se encontró que los factores asociados a infección materna, como lo son: cervicovaginitis en el segundo trimestre (OR=3.5, IC 95%=1.555-7.880), corioamnioitis (OR=2.727, IC 95%=1.202-6.186) y la presencia de ITU en el segundo trimestre (OR=2.245, IC 95%=1.004-5.016) se mostraron como factores de riesgo significativos. Lo que se corresponde con diversos estudios previos: El estudio de Gebremedhin et al. mostró que los recién nacidos de madres que tuvieron UTI / ITS durante el embarazo índice tenían 5 veces más probabilidades de desarrollar sepsis en comparación con los recién nacidos de madres que no tuvieron una UTI / ITS durante el embarazo índice [OR = 5.23; IC del 95% (1.82; 15.04)].<sup>37</sup>

Así mismo, los modelos de regresión logística realizados por Rafi et al. mostraron que la ITU materna durante el tercer trimestre del embarazo fue un predictor significativo de sepsis de inicio temprano (OR = 2.78; IC del 95%: 1.07-7.28). Entre los factores neonatales, el nacimiento prematuro (OR = 2.84, IC del 95%: 1.13–7.12) y la puntuación APGAR <7 a los 5 minutos (OR = 2.58, IC del 95%: 1.04–6.39) se asociaron con mayor riesgo de sepsis de inicio temprano.<sup>38</sup>

Mogollón et al describió que hubo una asociación entre el desarrollo de una infección del tracto urinario en el tercer trimestre del embarazo y la sepsis de inicio temprano (OR= 2.27, IC 95%=1.39-3.73). Esto podría explicarse por la evidencia consistente encontrada de alta frecuencia de sepsis de inicio temprano entre los recién nacidos cuyas madres tuvieron infección bacteriana o colonización durante el embarazo. Además, esto confirma que cada trimestre del embarazo tiene sus propios riesgos para la madre y el recién nacido.<sup>39</sup>

Por último y por medio de un metaanálisis, Hammad et al. describió que los factores maternos incluyen corioamnionitis y colonización por estreptococos del grupo B.<sup>40</sup>

Este incremento del riesgo en presencia de infección del tracto vaginal y urinario de la madre puede ocurrir como resultado de una transmisión directa de los colonizadores maternos (por ejemplo, bacterias en el tracto vaginal materno) a los recién nacidos durante el parto.<sup>41</sup>

## **X. CONCLUSIÓN**

Los factores de riesgo significativos de sepsis neonatal de inicio temprano en orden descendente fueron: tiempo de ruptura de membrana mayor de 20, edad gestacional, cervicovaginitis en el segundo trimestre, control prenatal, corioamnioitis, y por último ITU en el segundo trimestre.

El identificar los factores de riesgo más significativos apoya en la toma de mejores decisiones en cuanto a la prevención, así como el inicio de tratamiento adecuado de antibióticos en la población indicada para disminuir la mortalidad.

Esta investigación abre paso a que en el futuro se realice mejor discriminación del tratamiento antibiótico ya que con su uso indiscriminado se fomenta la aparición de resistencia bacteriana, grave problemática en el futuro.

# XI. LOGÍSTICA

## A. Recursos humanos

Para la realización del presente trabajo participaron: el asesor experto, asesor metodológico, personal de enfermería y archivo.

## B. Recursos materiales

- Expedientes electrónicos
- Equipo de cómputo personal y del hospital
- Programa estadístico SPSS V 23.0

## C. Recursos financieros

Los gastos fueron costeados por el autor de la investigación.

## D. Cronograma de actividades

| Actividad                    | Mayo |    |    |    | Junio |    |    |    | Julio |    |    |    | Agosto |    |    |    |
|------------------------------|------|----|----|----|-------|----|----|----|-------|----|----|----|--------|----|----|----|
|                              | S1   | S2 | S3 | S4 | S1    | S2 | S3 | S4 | S1    | S2 | S3 | S4 | S1     | S2 | S3 | S4 |
| Actualización de tema        | ■    |    |    |    |       |    |    |    |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Revisión bibliográfica       | ■    | ■  | ■  |    |       |    |    |    |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Planteamiento del problema   |      |    | ■  |    |       |    |    |    |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Antecedentes                 |      |    | ■  | ■  | ■     | ■  | ■  | ■  |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Justificación del trabajo    |      |    |    |    |       |    | ■  | ■  |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Planteamiento de objetivos   |      |    |    |    |       |    | ■  | ■  |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Formulación de hipótesis     |      |    |    |    |       |    | ■  | ■  |       |    |    |    |        |    |    |    |
| Establecimiento de variables |      |    |    |    |       |    |    | ■  | ■     |    |    |    |        |    |    |    |



# XIII. ANEXOS

## Test de Capurro

### TEST DE CAPURRO

|                                |                                             |                                                           |                                                                          |                                                                      |                                                    |
|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| FORMA DE LA OREJA              | Chata-deforme<br>Pabellón no incurvado<br>0 | Pabellón parcialmente incurvado en el borde superior<br>8 | Pabellón incurvado en el borde superior<br>16                            | Pabellón totalmente incurvado<br>24                                  |                                                    |
| TAMAÑO DE LA GLENÚDULA MAMARIA | No palpable<br>0                            | Palpable Menor de 5mm<br>5                                | Palpable entre 5 y 10 mm<br>10                                           | Palpable Mayor de 10 mm<br>15                                        |                                                    |
| FORMACIÓN DEL PEZÓN            | Apenas visible sin areola<br>0              | Diámetro menor de 7.5mm<br>Areola lisa y chata<br>5       | Diámetro mayor de 7.5mm<br>Areola punteada<br>Borde no levantado<br>10   | Diámetro mayor de 7.5mm<br>Areola punteada<br>Borde levantado<br>15  |                                                    |
| TEXTURA DE PIEL                | Muy fina<br>Gelatinosa<br>0                 | Fina<br>Lisa<br>5                                         | Más gruesa<br>Descamación superficial discreta<br>10                     | Gruesa<br>Grietas superficiales<br>Descamación en manos y pies<br>15 | Gruesa<br>Grietas profundas<br>apergamizadas<br>20 |
| PLIEGUES PLANTARES             | Sin pliegues<br>0                           | Marcas mal definidas en 1/2 anterior<br>5                 | Marcas bien definidas en 1/2 anterior<br>Surcos en el 1/3 anterior<br>10 | Surcos en la 1/2 anterior<br>15                                      | Surcos en más de la 1/2 anterior<br>20             |

LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO

TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES

+204/7. TIENE UN ERROR DE ± 9 DIAS

| Puntaje | Edad Gestacional |
|---------|------------------|
| 0 - 0   | 29 semanas       |
| 5 - 5   | 30 semanas       |
| 10 - 16 | 31 semanas       |
| 18 - 23 | 32 semanas       |
| 24 - 30 | 33 semanas       |
| 31 - 36 | 34 semanas       |
| 38 - 44 | 35 semanas       |
| 45 - 51 | 36 semanas       |

| Puntaje | Edad Gestacional |
|---------|------------------|
| 53 - 58 | 37 semanas       |
| 59 - 65 | 38 semanas       |
| 66 - 71 | 39 semanas       |
| 73 - 79 | 40 semanas       |
| 84 - 86 | 41 semanas       |
| 89 - 89 | 42 semanas       |
| 94 - 94 | 43 semanas       |

## Test de Apgar

### Sistema de puntuación de Apgar

| Puntuación          | 0                 | 1                                    | 2                             |
|---------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Frecuencia cardíaca | Ausente           | Menos de 100 latidos por minuto      | Más de 100 latidos por minuto |
| Respiración         | Ausente           | Lenta, irregular, llanto débil       | Buena; llanto fuerte          |
| Tono muscular       | Flácido           | Cierta flexión de brazos y piernas   | Movimiento activo             |
| Reflejo*            | Ausente           | Mueca                                | Mueca y tos o estornudos      |
| Color               | Azulados o pálido | Cuerpo rosado; manos y pies azulados | Completamente rosado          |

\*Reflejo evaluado colocando un catéter o una perilla succionadora en la nariz del bebé y observando su respuesta.







## Evidencia de Originalidad

### Revisión por JSEI BUAP

#### INFORME DE ORIGINALIDAD



#### FUENTES PRIMARIAS

|          |                                                                                                    |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>repositorio.urp.edu.pe</b><br>Fuente de Internet                                                | <b>3%</b> |
| <b>2</b> | <b>www.inegi.org.mx</b><br>Fuente de Internet                                                      | <b>2%</b> |
| <b>3</b> | <b>Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA</b><br>Trabajo del estudiante | <b>2%</b> |
| <b>4</b> | <b>repositorio.unjfsc.edu.pe</b><br>Fuente de Internet                                             | <b>1%</b> |
| <b>5</b> | <b>www.scielo.org.co</b><br>Fuente de Internet                                                     | <b>1%</b> |
| <b>6</b> | <b>www.tdx.cat</b><br>Fuente de Internet                                                           | <b>1%</b> |
| <b>7</b> | <b>repositorio.ug.edu.ec</b><br>Fuente de Internet                                                 | <b>1%</b> |
| <b>8</b> | <b>docplayer.es</b><br>Fuente de Internet                                                          | <b>1%</b> |
| <b>9</b> | <b>hdl.handle.net</b><br>Fuente de Internet                                                        |           |

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    |                                                                    | 1 %  |
| 10 | tesis.ucsm.edu.pe<br>Fuente de Internet                            | 1 %  |
| 11 | www.anmm.org.mx<br>Fuente de Internet                              | 1 %  |
| 12 | repositorio.unsa.edu.pe<br>Fuente de Internet                      | 1 %  |
| 13 | www.medigraphic.com<br>Fuente de Internet                          | 1 %  |
| 14 | repositorio.unan.edu.ni<br>Fuente de Internet                      | 1 %  |
| 15 | repositorio.puce.edu.ec<br>Fuente de Internet                      | <1 % |
| 16 | repository.udca.edu.co<br>Fuente de Internet                       | <1 % |
| 17 | tesis.unap.edu.pe<br>Fuente de Internet                            | <1 % |
| 18 | Submitted to University of Hertfordshire<br>Trabajo del estudiante | <1 % |
| 19 | repositorio.unjbg.edu.pe<br>Fuente de Internet                     | <1 % |
| 20 | medicosinternoshemil.blogspot.com<br>Fuente de Internet            | <1 % |

|    |                                                                                  |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| 21 | 1library.co<br>Fuente de Internet                                                | <1 % |
| 22 | www.coursehero.com<br>Fuente de Internet                                         | <1 % |
| 23 | www.ejgm.co.uk<br>Fuente de Internet                                             | <1 % |
| 24 | www.dspace.uce.edu.ec<br>Fuente de Internet                                      | <1 % |
| 25 | Submitted to Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas<br>Trabajo del estudiante | <1 % |
| 26 | repositorio.unp.edu.pe<br>Fuente de Internet                                     | <1 % |
| 27 | www.merckmanuals.com<br>Fuente de Internet                                       | <1 % |
| 28 | Submitted to Universidad Estatal a Distancia<br>Trabajo del estudiante           | <1 % |
| 29 | repositorio.uss.edu.pe<br>Fuente de Internet                                     | <1 % |
| 30 | www.scielo.org.mx<br>Fuente de Internet                                          | <1 % |
| 31 | labdeurgencias.com.ar<br>Fuente de Internet                                      | <1 % |
| 32 | pesquisa.bvsalud.org                                                             |      |

|    |                                                                                                                                |      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | Fuente de Internet                                                                                                             | <1 % |
| 33 | <a href="http://www.revactamedicacentro.sld.cu">www.revactamedicacentro.sld.cu</a><br>Fuente de Internet                       | <1 % |
| 34 | Submitted to Universidad del Bosque<br>Trabajo del estudiante                                                                  | <1 % |
| 35 | <a href="http://dspace.sheol.uniovi.es">dspace.sheol.uniovi.es</a><br>Fuente de Internet                                       | <1 % |
| 36 | <a href="http://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe">investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe</a><br>Fuente de Internet | <1 % |
| 37 | <a href="http://eprints.uanl.mx">eprints.uanl.mx</a><br>Fuente de Internet                                                     | <1 % |
| 38 | <a href="http://roderic.uv.es">roderic.uv.es</a><br>Fuente de Internet                                                         | <1 % |

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias < 15 words

## XIV. REFERENCIAS

1. Camacho-Gonzalez, A., Spearman, P. W., & Stoll, B. J. (2013). Neonatal Infectious Diseases. *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), 367–389. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003>
2. Coronell, W. Pérez, C, Guerrero, C. Bustamante, H. (2009) Sepsis Neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* XXIII (90) 57-68. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>
3. Anderson, J. G., Baer, R. J., Partridge, J. C., Kuppermann, M., Franck, L. S., Rand, L., Jelliffe-Pawlowski, L. L., & Rogers, E. E. (2016). Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*, 138(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4434>
4. Cortés, J. S., Fernández Cruz, L. X., Beltrán Zúñiga, E., Narváez, C. F., & Fonseca-Becerra, C. E. (2019b). Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Revista Médicas UIS*, 32(3), 35–47. <https://doi.org/10.18273/revmed.v32n3-2019005>
5. Badr HS, El-Gendy FM, Helwa MA. Serum stromal-derivedfactor-1 (CXCL12) and its alpha chemokine receptor (CXCR4) as biomarkers in neonatal sepsis. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 2018 Aug 18;31(16):2209–15.
6. Sgro, M., Kobylanskii, A., Yudin, M. H., Tran, D., Diamandakos, J., Sgro, J., & Campbell, D. M. (2018). Population-based study of early-onset neonatal sepsis in Canada. *Paediatrics & Child Health*, 24(2), e66-e73. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy018>

7. Escribano García C , del Mar Montejo Vicente M , Izquierdo Caballero R , Samaniego Fernández CM , Marín Urueña SI, Infante López ME, et al. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura . AnPediatr (Barc). 2018 ; 88 : 239-245.
8. Clemades, A. M., de la Claridad, O., Faure, J., & Pérez, Y. (2019). Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Estudio de 3 años. Rev acta medica centro, 13(1), 20–29.
9. Ulloa-Ricárdez, A. (2019). Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev Hosp Jua Mex, 86(3), 110–115.
10. Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Delgado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L, Gil-Villarreal F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. Rev Med Inst Mex Seg Soc 2017;55(3):317-323.
11. Klingenberg, C., Kornelisse, R. F., Buonocore, G., Maier, R. F., & Stocker, M. (2018). Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis — At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Frontiers in Pediatrics*, 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
12. Solórzano-Santos F, Díaz-Ramos RD, Arredondo-García JL. Diseases caused by group B Streptococcus in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:66
13. Le Doare K, Heath P. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013;31:7-12
14. Palacios-Saucedo GC, Hernández-Hernández TI, Rivera-Morales LG, et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B: panorama global, en América Latina y en México. *Gac Med Mex*. 2017;153(3):361-370

15. Palacios, G. C., Gonzalez, M. N., Beltran, M., Arredondo, J. L., Torres, J., & Solorzano, F. (2007). High-Virulence Clone of Group B Streptococci Unable to Grow at High Temperatures Is Present in Serotypes Other Than Type III. *Current Microbiology*, 54(1), 42–47. <https://doi.org/10.1007/s00284-006-0291-3>
16. ACOG Committee on Practice Bulletins-Ostetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr;109(4):1007-19
17. Cobo T, Palacio M, Martinez-Terrón M, Navarro-Sastre A, Bosch J, Filella X, Gratacós E. Clinical and inflammatory markers in amniotic fluid as predictors of adverse outcomes in preterm premature of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Aug;205(2):126.e1-8
18. Kim, C. J., Romero, R., Chaemsaithong, P., Chaiyasit, N., Yoon, B. H., & Kim, Y. M. (2015). Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), S29-S52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
19. Tita, A. T., & Andrews, W. W. (2010). Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clinics in Perinatology*, 37(2), 339–354. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.003>
20. Romero, S. Ortega, M. Galván, R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. (2013) *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (4): 217-221 <https://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2013/ip134c.pdf>

21. Cotten, C. M. (2016). Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(2), 141–149. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000338>
22. Calderon R. Aguilar L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibioticos con menor actividad. *Revista médica de Costa Rica y Centroamerica LXXIII*, 621 757- 763,2016
23. INEGI. Estadísticas a propósito del día del niño (30 de abril)” datos nacionales.2019.Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/nino2019\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/nino2019_Nal.pdf)
24. Laccetta, G., Ciantelli, M., Tuoni, C., Sigali, E., Miccoli, M., & Cuttano, A. (2021). Early-onset sepsis risk calculator: a review of its effectiveness and comparative study with our evidence-based local guidelines. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01028-1>
25. Mukhopadhyay, S., & Puopolo, K. M. (2015). Neonatal Early-Onset Sepsis: Epidemiology and Risk Assessment. *NeoReviews*, 16(4), e221-e230. <https://doi.org/10.1542/neo.16-4-e221>
26. Merker, M., Bolliger, R., & Schuetz, P. (2018). Procalcitonin-guided decision-making results in a significant reduction of antibiotic therapy and hospital stay in neonates with suspected early-onset sepsis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(4), 154–155. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2017-110838>
27. Bhandari, V. (2014). Effective Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3(3), 234–245. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu063>

28. Shane, A. L., Sánchez, P. J., & Stoll, B. J. (2017). Neonatal sepsis. *The Lancet*, 390(10104), 1770–1780. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)
29. Fleischmann, C., Reichert, F., Cassini, A., Horner, R., Harder, T., Markwart, R., Tröndle, M., Savova, Y., Kisson, N., Schlattmann, P., Reinhart, K., Allegranzi, B., & Eckmanns, T. (2021). Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 106(8), 745–752. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320217>
30. Thaver, D., & Zaidi, A. K. M. (2009). Burden of Neonatal Infections in Developing Countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(1), S3-S9. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181958755>
31. Schrag, S. J., Farley, M. M., Petit, S., Reingold, A., Weston, E. J., Pondo, T., Hudson Jain, J., & Lynfield, R. (2016). Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*, 138(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2013>
32. Tapia I, J. L., Reichard T, C., Saldías R, M. I., Abarzúa C, F., Pérez A, M. E., González M, L., & Gederlini G, A. (2007). Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Revista chilena de infectología*, 24(2). <https://doi.org/10.4067/s0716-10182007000200004>
33. Licon, T., Fajardo, G., Ferrera, R., & Mazariegos, A. (2018). Early Onset Neonatal Sepsis; Diagnostic Value of Some Laboratory Tests. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, 4(1), 1109–1114. <https://doi.org/10.32457/ijmss.2017.003>

34. Bharad, D. R. V. (2017). Risk Factors and Immediate Outcome of Early Onset Neonatal Sepsis. *Journal of Medical Science And clinical Research*, 05(04), 21050–21056. <https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i4.207>
35. Masanja PP, Kibusi SM, Mkhoi ML. Predictors of Early Onset Neonatal Sepsis among Neonates in Dodoma, Tanzania: A Case Control Study. *J Trop Pediatr* 2020; 66(3):257-266
36. Palatnik A, Liu L, et al. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation. *Journal of Perinatology* 2019; 39:949–955
37. Gebremedhin, D., Berhe, H., & Gebrekirstos, K. (2016). Risk Factors for Neonatal Sepsis in Public Hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLOS ONE*, 11(5), e0154798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154798>
38. Rafi, M. A., Miah, M. M. Z., Wadood, M. A., & Hossain, M. G. (2020). Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLOS ONE*, 15(11), e0242275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242275>
39. Mejia, C. R., Mogollón, C. A., Bautista, E. E., Hernández-Arriaga, G., Bueso-Pineda, L., & Tovani-Palone, M. R. (2019). Factors Associated with Early-onset Neonatal Sepsis in Children of Peruvian Military Personnel. *Electronic Journal of General Medicine*, 16(5), em156. <https://doi.org/10.29333/ejgm/114059>
40. Hammad E, Zainab M. Meta-Analysis on Factors Influencing Early Onset Neonatal Sepsis. *Sch J Appl Sci Res* 2018; 1(7):104-106

41. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, et al. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 2019; 14(4):e0215683