



UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**“ASOCIACIÓN ENTRE PROTEÍNA C REACTIVA Y SEPSIS NEONATAL EN
HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY PERÍODO 2013”**

AUTOR:

JOSE LUIS CABANILLAS FERNANDEZ

ASESOR:

DR. LUIS ZAVALETA MEDINA

TRUJILLO-PERU

2014

MIEMBROS DEL JURADO:

Dra. Coronel de Huerta Elide

PRESIDENTE

Dr. Kawano Kobashigawa Jorge

SECRETARIO

Dr. Ramírez Larriviery Juan

VOCAL

ASESOR:

DR. SEGUNDO LUIS ZAVALA MEDINA

DEDICATORIA

*Quiero dedicar este trabajo a mis padres,
por brindarme el cariño y apoyo incondicional
para alcanzar mis metas.*

*A mis hermanos, por su confianza y las palabras
de aliento recibidas.*

*A mi querida abuelita Ana, quien forma parte ya de
los nuevos ángeles que me cuidan desde el cielo.*

AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Luis Zavaleta Medina por su disposición,
asesoramiento y consejería en la realización metodológica
de este trabajo.*

*A mi amigo y futuro colega Olmedo Riveros Hernández,
por el desarrollo estadístico del presente trabajo.*

ÍNDICE

	<i>Página</i>
I. RESUMEN	01
II. ABSTRACT	02
III. INTRODUCCIÓN	03
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	12
V. RESULTADOS	24
VI. DISCUSIÓN	34
VII. CONCLUSIONES	39
VIII. RECOMENDACIONES	40
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
X. ANEXOS	47

I. RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.

Material y Métodos: Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, transversal y observacional en 110 recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013 divididos en 2 grupos: neonatos con y sin diagnóstico de sepsis neonatal. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi Cuadrado y se consideró asociación estadística a un valor $p < 0,05$. El Odds Ratio constituyó el estadígrafo adicional del estudio; aplicado en todas las variables aunque mostrado en los valores significativos. Se utilizaron los paquetes estadísticos a base del SPSS 20.0.

Resultados: Los neonatos con menor peso tienen 4.97 veces más probabilidad de presentar sepsis ($p= 0.000$, $OR=^a4.97$). Los neonatos cuyas madres tuvieron ITU materna tienen 3.5 veces más riesgo de tener sepsis neonatal. ($p = 0.002$; $OR= 3.586$). La PCR positiva ($p= 0.000$) se asoció a sepsis neonatal y la edad gestacional ($p= 0.000$) se asoció a sepsis neonatal y proteína C reactiva.

Conclusiones: Existe asociación entre proteína C reactiva, sepsis neonatal, peso al nacer, edad gestacional e ITU materna. Los neonatos con menor peso tienen mayor probabilidad de presentar sepsis. Los neonatos cuyas madres tuvieron ITU tienen mayor riesgo de padecer sepsis neonatal. No existe asociación entre proteína C reactiva, sepsis neonatal, tipo de sepsis y estado de las membranas.

Palabras Clave: sepsis neonatal, asociación, proteína C reactiva.

II. ABSTRACT

Objective: To determine whether association between C-reactive protein and neonatal sepsis in Víctor Lazarte Echegaray Hospital period 2013.

Material and Methods: We performed an analytical, retrospective, cross-sectional and observational design in 110 newborns treated at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital during the 2013 period, that were divided into 2 groups: infants with and without neonatal sepsis. For statistical analysis we used the chi square test and was considered a statistical association p value < 0,05. The odds ratio was the additional study statistician; applied to all variables but shown in the significant values. We used SPSS 20.0 statistical.

Results: Infants weighing less have 4.97 times more likely to develop sepsis (p = 0.000, OR = ^a4.97). Infants whose mothers had history of UTI have 3.5 times higher risk to develop neonatal sepsis. (p = 0.002, OR = 3.586). The positive CRP (p = 0.000) was associated with neonatal sepsis and gestational age (p = 0.000) was associated with neonatal sepsis and CRP.

Outcomes: There is an association between C-reactive protein, neonatal sepsis, birth weight, gestational age and maternal UTI. Infants weighing less are more likely to have sepsis. Infants whose mothers had history of UTI have increased risk of neonatal sepsis. There is no association between C-reactive protein, neonatal sepsis, type of sepsis and status of membranes.

Keywords: neonatal sepsis, association, C-reactive protein

III. INTRODUCCIÓN

A la fecha, la sepsis neonatal sigue siendo un serio problema en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, formando parte considerable de la morbilidad hospitalaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima más de un millón de muertes neonatales alrededor del mundo cada año causadas por infecciones severas y que de éstas, gran cantidad se deben a sepsis neonatal o neumonía por sí solas. La morbilidad de la sepsis neonatal difiere significativamente de país a país. La incidencia de sepsis neonatal varía de 1 a 5 casos por 1000 nacidos vivos en países desarrollados, pero se torna mayor en países en desarrollo, la cual se encuentra de 49 a 170 por 1000 nacidos vivos. ^(1,2)

Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y dependen de la definición, región, institución, tiempo, entre otras. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía. ⁽³⁾

La sepsis neonatal es un síndrome clínico de enfermedad sistémica acompañada de bacteriemia que ocurre en el primer mes de vida ⁽⁴⁾, ésta abarca una variedad de infecciones sistémicas en el recién nacido tales como meningitis, neumonía, artritis, osteomielitis e infecciones del tracto urinario.

Infecciones superficiales como conjuntivitis y úlceras orales no se incluyen usualmente bajo la definición de sepsis neonatal. ⁽⁵⁾

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Los microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y mucosas del recién nacido llegando al torrente circulatorio tras atravesar esta barrera cutáneo-mucosa, siendo la inmadurez de las defensas del neonato, sobre todo si es un recién nacido de bajo peso, el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de la infección. ^(6,7)

Se consideran como factores de riesgo alto para la presencia de infecciones bacterianas en los neonatos: la infección del tracto urinario (ITU) activa o sin tratamiento al momento del parto, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, fiebre materna, líquido amniótico purulento, corioamnionitis, entre otras. Entre los factores de riesgo neonatales tenemos bajo peso al nacer, edad gestacional menor o igual a 36 semanas y una puntuación de Apgar menor a 5 a partir del minuto 5 sin haber obtenido una etiología exacta para depresión neonatal. ^(8,9)

El diagnóstico clínico de sepsis neonatal se torna difícil, debido a que muchos de los signos de sepsis son inespecíficos y se observan en otras condiciones no infecciosas. Aunque un examen físico sin alteraciones es evidencia de una sepsis poco probable, la bacteriemia puede ocurrir en ausencia de semiología. Por tales motivos se dispone en la actualidad de una serie de estudios diagnósticos con una amplia variabilidad en confiabilidad, haciendo necesario establecer unanimidad en una prueba que permita tomar decisiones con respecto al inicio y/o retiro de antibioterapia en el curso de una sepsis neonatal probable. ⁽¹⁰⁾

Existen diversas pruebas para aproximar el diagnóstico de sepsis neonatal; la prueba diagnóstica más confiable, frecuentemente conocida como el gold estándar, es el hemocultivo. Aunque esta prueba es considerada la más confiable disponible, puede tomar un mínimo de 48 horas para obtener resultados. Por lo que, el tratamiento es iniciado empíricamente antes que los resultados sean conocidos. Un problema adicional es el hecho que el hemocultivo puede ser negativo en 1 de 5 neonatos con sepsis. ^(11,12). Por tal motivo, es importante identificar nuevos marcadores que permitan un diagnóstico rápido y confiable de sepsis en sus etapas más tempranas. ⁽¹³⁾

La inflamación es resultado de la activación del sistema de defensa del huésped frente a los patógenos, debida en gran parte a factores humorales: proteína-C reactiva (PCR), complemento, anticuerpos, entre otros. La PCR y el recuento leucocitario han sido las herramientas más utilizadas para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. Sin embargo, ninguna de las pruebas

de laboratorio estudiadas ha sido capaz de identificar certera y precozmente al neonato infectado. ⁽¹⁴⁾

Los reactantes de fase aguda (RAFA) son un grupo multifuncional complejo de componentes complementarios, proteínas de coagulación, inhibidores de proteasa, proteína C reactiva (PCR) y otros que aumentan su concentración en el suero como respuesta a la inflamación. Ésta puede ser secundaria a infección, traumatismo u otros procesos de destrucción celular. A excepción de la PCR, casi ningún RAFA está disponible comercialmente para pruebas de rutina. ^(15,16,4)

La PCR es una proteína plasmática sintetizada en el hígado tras el estímulo de diversas citocinas, siendo la IL-6 la más importante. Comienza a elevarse a las 8-12 horas de inicio de la infección, aumentando progresivamente a lo largo de las siguientes 24-72 horas con independencia del inicio del tratamiento antibiótico. Su concentración plasmática está determinada por la velocidad de síntesis, que refleja la inflamación secundaria a la presencia de la infección, y por su vida media. Si el tratamiento es efectivo se observa un descenso progresivo de los valores hasta su negativización, siendo, por tanto, un buen marcador de la respuesta al antibiótico y permitiendo acortar la duración del mismo. La PCR no atraviesa la placenta, de manera que la concentración en sangre de cordón y del niño es de producción totalmente fetal o neonatal. ^(17,12)

La proteína C reactiva (PCR) es un reactivo de fase aguda que aumenta como respuesta inflamatoria y alcanza sus valores máximos entre las 36 y 50 horas aproximadamente. Los niveles disminuyen rápidamente con la resolución del proceso inflamatorio. La PCR se encuentra generalmente muy elevada en las infecciones bacterianas y a menudo se utiliza como un marcador de ésta. Un solo nivel de PCR no es sensible ni lo suficientemente específico para lograr identificar a todos los niños con infección bacteriana grave. Sin embargo, una PCR elevada sugiere lo anteriormente mencionado y debe sugerir que se necesita una evaluación adicional. Los niveles de PCR que no logran disminuir o siguen aumentando después de 48 horas de tratamiento antibiótico indican el fracaso terapéutico. ⁽¹⁸⁾

Khassawneh y colaboradores ⁽¹⁹⁾ tuvieron por objetivo establecer la validez diagnóstica de la proteína C reactiva como marcador temprano de sepsis neonatal. Sus resultados evidenciaron elevación de la PCR en el 55% de neonatos sépticos; concluyendo de tal forma asociación y utilidad de la PCR en el diagnóstico inicial de sepsis neonatal.

Adib y colaboradores, en su estudio acerca de la confiabilidad de la procalcitonina como marcador diagnóstico de sepsis neonatal, incluyó también el estudio de la validez diagnóstica de la PCR donde establece un punto de corte de 10mg/l, con una sensibilidad de 45%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo y negativo de 30% respectivamente; estableciendo a la PCR como un marcador diagnóstico útil. ⁽²⁰⁾

Ho Lim y colaboradores ⁽²¹⁾, publicaron un artículo acerca de la prevalencia de sepsis neonatal en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Realizaron un estudio retrospectivo de 5 años de duración, donde encontraron 158 neonatos sépticos de un total de 1042 neonatos de muy bajo peso al nacer. A partir de este estudio se concluyó una alta prevalencia de sepsis neonatal en recién nacidos muy bajos pesos al nacer; inclusive estableciéndolo como factor de riesgo asociado.

Wolkowicz y colaboradores ⁽²²⁾ realizan un estudio observacional tipo cohorte en recién nacidos prematuros tardíos internados en 248 unidades de cuidados intensivos durante 10 años; demostrando una incidencia de sepsis neonatal de 4.42-6.3 por cada 1000 ingresos. Dicho estudio concluye que la prematuridad es un factor de riesgo para la aparición de sepsis tanto temprana como tardía.

Boskabadi y colaboradores ⁽²³⁾ publican la incidencia de sepsis neonatal en pacientes con antecedente de ruptura prolongada prematura de membranas (mayor a 18 horas); encontrando una incidencia de 27 casos de RPPM por cada 1000 nacidos vivos y de éstos el 63% fue diagnosticado con sepsis neonatal confirmada por hemocultivo y proteína C reactiva. Tal estudio establece asociación entre RPPM y sepsis neonatal, además de establecer a la RPPM como factor de riesgo para sepsis.

Da Silva y colaboradores ⁽²⁴⁾ realizaron un estudio con el objetivo de analizar la exactitud de los índices leucocitarios y la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal, evaluaron dichos test diagnósticos en 123 recién nacidos prematuros; de éstos 36 tuvieron sepsis confirmada mediante hemocultivo. Se

analizaron conjuntamente los índices leucocitarios y marcadores inflamatorios tales como el PCR en estos pacientes, encontrando asociación con este último.

Mondal y colaboradores, en su estudio compara múltiples pruebas diagnósticas tales como hemocultivo, índice infeccioso (I/T), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno en plasma, conteo plaquetario, proteína C reactiva (PCR) en 62 neonatos con sospecha clínica de sepsis, concluyendo a ésta última como la prueba más sensible de todas con un valor de 84%.⁽²⁵⁾

Una revisión sistemática publicada en el año 2013 que tiene como fin establecer asociación entre las infecciones maternas y la aparición de sepsis neonatal. En dicha revisión selecciona artículos que datan desde enero de 1960 hasta marzo del 2013 en los portales médicos de mayor reconocimiento mundial tales como PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, entre otros. Al final concluye que las infecciones neonatales en la primera semana de vida están asociadas a la infección y/o colonización materna.⁽²⁶⁾

En 2013, Labib y colaboradores, en su estudio concluye que los valores de PCR cuantitativa, sobre todo cuando se usan de manera seriada, son muy específicos y tienen una buena sensibilidad en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.⁽²⁷⁾

Pese a la gran lista de biomarcadores creados y diseñados para el diagnóstico de sepsis, tan solo el 20% de estos han sido evaluados en estudios de adecuada y alta credibilidad para validar su uso como prueba diagnóstica; encontrándose entre ellos la proteína C reactiva (PCR).^(28,29)

JUSTIFICACIÓN:

A la fecha se pueden encontrar múltiples estudios que buscan establecer asociación además de validez diagnóstica entre la PCR y sepsis neonatal; encontrando en ella a una prueba diagnóstica confiable. A pesar de ello, la gran mayoría de estudios han sido hechos en poblaciones extranjeras. Por lo tanto se hace necesario reafirmar los hallazgos obtenidos en los protocolos de las unidades de cuidados intensivos neonatales a nivel local y/o nacional con el fin de establecer unanimidad en una prueba que permita tomar decisiones con respecto al inicio y/o retiro de antibioterapia en el curso de una sepsis neonatal. Estos antecedentes nos han motivado a corroborar la relación de las pruebas diagnósticas rápidas como la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de sepsis neonatal tanto en prematuros y a término período 2013 en el “Hospital Víctor Lazarte Echeagaray” de Trujillo. De probarse nuestra hipótesis, comunicaremos el hecho a las sociedades médicas para que informe, eduque y oriente a las madres y/o familiares de la población en riesgo.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013?

HIPÓTESIS

H₀: No existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.

H₁: Existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013, según tipo de sepsis.
2. Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013, según peso al nacer.

3. Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013, según edad gestacional.
4. Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013, según el estado de las membranas.
5. Determinar si existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal en Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013, según ITU materna.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS:

1. MATERIALES

UNIVERSO:

Neonatos hospitalizados atendidos en Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

POBLACIÓN DIANA:

Neonatos hospitalizados atendidos en Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013 con y sin diagnóstico de sepsis neonatal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

La constituyen los integrantes de la población diana que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- **Población A:** Neonatos de ambos sexos a los que se le realizó la prueba proteína C reactiva, atendidos en el Servicio de Neonatología de “Hospital Víctor Lazarte Echegaray” de Trujillo con diagnóstico de sepsis neonatal.
- **Población B:** Neonatos de ambos sexos a los que se le realizó la prueba proteína C reactiva, atendidos en el Servicio de Neonatología de “Hospital Víctor Lazarte Echegaray” de Trujillo sin diagnóstico de sepsis neonatal que tuvieron factores de riesgo. ⁽⁸⁾

Criterios de exclusión:

- Neonatos atendidos en el Servicio de Neonatología de Hospital Víctor Lazarte Echegaray que tengan historias clínicas incompletas.
- Neonatos portadores de malformación congénita y/o trastorno hereditario tales como: Hernia diafragmática, trisomía 18,13, espina bífida, mielomeningocele, entre otros.

MUESTRA

TIPO DE MUESTREO: aleatorio

UNIDAD DE ANÁLISIS

Historia clínica de neonato al que se le realizó la prueba proteína C reactiva, atendido en Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013 con y sin diagnóstico de sepsis neonatal.

UNIDAD DE MUESTREO

El mismo que la Unidad de Análisis.

Tamaño Muestral:

Dado que este es un estudio seccional transversal usamos la fórmula para un estudio correlacional comparativo en 2 poblaciones.

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 p_1 g_1 + p_2 g_2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

n= tamaño de la muestra

Z_{α} = 1.96 con un nivel de confianza del 95%.

Z_{β} =0.84 con un nivel de confianza del 80%.

p_1 = Proporción de elementos que tiene la categoría de estudio 0,6 y consecuentemente $q_1=0,4$

$p_2 =$ Proporción de elementos que tiene la categoría de estudio 0,4 y consecuentemente $q_2 = 0,6$

Reemplazando:

$$n = \frac{(1,96 + 0,84)^2 (0,6 \times 0,4) + (0,4 \times 0,6)}{(0,6 - 0,4)^2}$$

$$n = \frac{(2,8)^2 (0,24) + (0,24)}{(0,2)^2}$$

$$n = \frac{(1,88) + (0,24)}{0,04}$$

$$n = \frac{2,12}{0,04}$$

$n = 53,04$. Redondeamos a 55 neonatos

2. MÉTODOS

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1.1 Tipo de Estudio de Investigación

El presente estudio corresponde a un diseño observacional, analítico, transversal, retrospectivo, correlacional.

2.2 DISEÑO ESPECÍFICO

G1: O1O2

G2: O1O2

Donde:

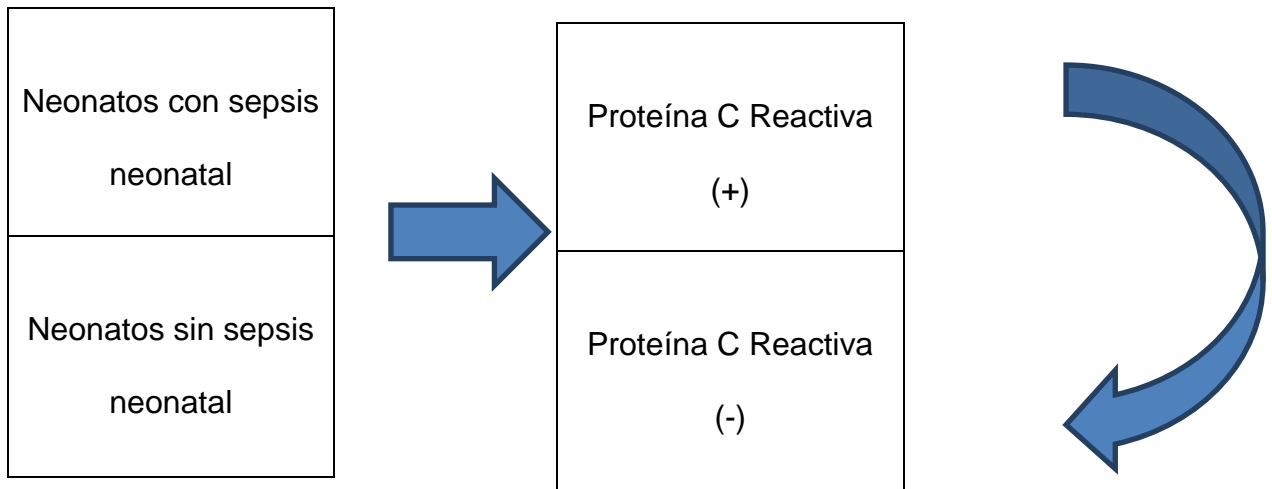
G1: Neonatos con sepsis neonatal

G2: Neonatos sin sepsis neonatal

O1: Neonatos con Proteína C reactiva (+)

O2: Neonatos con Proteína C reactiva (-)

El esquema es el siguiente:



2.3 IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Proteína C reactiva	Cuantitativa	Nominal	Historia clínica	Positiva (mayor a 1mg/dL) Negativa (menor o igual a 1mg/dL)
Sepsis neonatal	Dicotómica Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI NO
Tipo de sepsis	Dicotómica Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Temprana Tardía

Peso al nacer	Cuantitativa	Ordinal	Historia clínica	Extremado bajo peso al nacer Muy bajo peso al nacer Bajo peso al nacer Adecuado peso al nacer Macrosómico
Edad gestacional	Cuantitativa	Ordinal	Historia clínica	Pre término A término
Estado de las membranas	Dicotómica Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Integras Rotas
Infección de vías urinarias	Dicotómica Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Ausente Presente

2.4 DEFINICIONES OPERACIONALES

Sepsis neonatal

Síndrome clínico caracterizado por la presencia de SIRS e infección de cualquier foco demostrada por cuadro clínico y/o reactante de fase aguda positivo durante los primeros 28 días de vida ⁽³⁰⁾; además de contar con factores de riesgo.⁽⁸⁾

Tipo de sepsis

La Academia Americana de Pediatría establece que la sepsis temprana se presenta en las primeras 72 horas de vida. Por otro lado, la sepsis tardía se presenta después de las 72 horas hasta los 28 días de vida. ⁽³¹⁾

Peso al nacer

Parámetros establecidos según consensos por Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la World Health Organization (WHO).

Adecuado peso al nacer: recién nacido que pese entre 2500 – 3999 gr.

Bajo peso al nacer (BPN): recién nacido que pese entre 1.500 – 2499 gr.

Muy bajo peso al nacer (MBPN): recién nacido que pese 1.000 – 1.499 gr.

Extremadamente muy bajo peso al nacer: recién nacido que pese <1.000 gr independiente de la edad gestacional (prematuro extremo).

Recién nacido macrosómico: recién nacido que pese \geq 4.000 gr.

Extremadamente grande: recién nacido que pese \geq 4.500 gr

Edad gestacional

Parámetro obtenido mediante el Test de Capurro en sus dos variantes. La primera está hecha en base a la madurez física; mientras que la otra incluye tanto la madurez física como neuromuscular. Su uso permite calcular la edad gestacional entre las 28 - 42 semanas. Los neonatos que no puedan ser clasificados mediante el Test de Capurro fueron determinados por la fecha de última menstruación (FUM) y/o ecografía de I trimestre. Cuenta con las siguientes clasificaciones:

Pre-término: menor a 37 semanas

A término: mayor y/o igual a 37 semanas hasta las 41 semanas con 6 días

Post- término: mayor y/o igual a 42 semanas

Estado de las membranas

Integridad o salida de líquido amniótico a través de la rotura espontánea y/o provocada de las membranas corioamnióticas antes del inicio de trabajo de parto.

Infección de tracto urinario

Presencia de bacterias en el tracto urinario capaces de producir alteraciones morfológicas y/o funcionales. En el cultivo de orina debe existir una bacteriuria significativa (mayor a 100,000 unidades formadoras de colonias (UFC) de un único uropatógeno) en orina recogida por micción espontánea o mayor a 1,000 UFC/mL si se recoge la orina por sondaje vesical, o cualquier cantidad si la muestras es obtenida por punción suprapúbica.⁽³²⁾ La presencia

de bacteriuria en orina sin centrifugar, recogida en condiciones de esterilidad, tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ITU.

2.5 PROCEDIMIENTOS:

- Se solicitó las aprobaciones y permisos requeridos al Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY de Trujillo para la toma de datos.
- El registro se realizó en los ambientes de hospitalización del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY.
- Se aplicó la ficha de recolección de datos respectiva diseñada para tal fin.
- Los pacientes sin diagnóstico de sepsis neonatal fueron extraídos del libro de registros de aquellos que presentaron factores de riesgo y se les haya realizado el test de la PCR.
- Luego los datos fueron vaciados en la hoja de toma de datos diseñado para tal fin.
- Los datos obtenidos desde la hoja de toma de datos fueron editados en un archivo del paquete estadístico SPSS-20.0 para su procesamiento.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se tabularon en tablas de doble entrada:

- Se utilizó la estadística descriptiva: proporciones, razones, tasas, frecuencias, porcentajes, tablas de doble entrada y gráficos.
- También se usó la estadística analítica, para determinar si existe asociación entre proteína C reactiva (PCR) y sepsis neonatal, usamos la prueba no paramétrica chi cuadrado (χ^2). Utilizando un nivel de significancia del 95% y un valor P menor de 0.05

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Fue presentado al Comité de Ética Médica e Investigación de la Escuela de Medicina Humana - UPAO y el Hospital Víctor Lazarte Echegaray; teniendo en cuenta la confidencialidad de los datos con sus respectivos resultados y conclusiones.

V. RESULTADOS

TABLA N°01

Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según
PCR y presencia de sepsis período 2013

PCR	SEPSIS				Total	
	SI		NO		N°	%
	N°	%	N°	%		
POSITIVA	45	40.9%	0	0.0%	45	40.9%
NEGATIVA	10	9.1%	55	50.0%	65	59.1%
TOTAL	55	50.0%	55	50.0%	110	100.0%

$\chi^2 = 76.154$; $p = 0.000$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

TABLA N° 02

**Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, según
PCR y tipo de sepsis período 2013**

PCR	TIPO DE SEPSIS				TOTAL	
	TEMPRANA		TARDIA		N°	%
	N°	%	N°	%		
POSITIVA	41	74.5%	4	7.3%	45	81.8%
NEGATIVA	7	12.7%	3	5.5%	10	18.2%
TOTAL	48	87.3%	7	12.7%	55	100.0%

$\chi^2 = 3.28$; $p = 0.104$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.

TABLA N° 03

**Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según
PCR y peso al nacer período 2013**

PESO AL NACER	PCR				TOTAL	
	POSITIVA		NEGATIVA		N°	%
	N°	%	N°	%		
EXTREMADO BAJO PESO AL NACER	1	0.91	1	0.91	2	1.82
MUY BAJO PESO AL NACER	2	1.82	3	2.73	5	4.55
BAJO PESO AL NACER	5	4.55	28	25.45	33	30.00
ADECUADO PESO AL NACER	27	24.55	33	30.00	60	54.55
MACROSOMICO	10	9.09	0	0.00	10	9.09
TOTAL	45	40.91	65	59.09	110	100

$\chi^2 = 23.98$; $p = 0.000$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

TABLA N° 04

Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según sepsis y peso al nacer período 2013

PESO AL NACER	SEPSIS				TOTAL	
	SI		NO			
	N°	%	N°	%	N°	%
EXTREMADO BAJO PESO AL NACER ^a	1	0.91	1	0.91	2	1.82
MUY BAJO PESO AL NACER ^b	4	3.64	1	0.91	5	4.55
BAJO PESO AL NACER ^c	8	7.27	25	22.73	33	30.00
ADECUADO PESO AL NACER ^d	32	29.09	28	25.45	60	54.55
MACROSÓMICO ^e	10	9.09	0	0.00	10	9.09
TOTAL	55	50.00	55	50.00	110	100

$\chi^2 = 20.82$; $p = 0.000$; RM - Wald: OR=^a1.24; ^b4.97; ^c3.97; ^d1.42; ^e0. IC 95%, ^{a,b,c,d}>1 a >1, ^e<1 a <1

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013

TABLA N°05**Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según
PCR y edad gestacional período 2013**

PCR	EDAD GESTACIONAL				Total	
	PRETÉRMINO		A TÉRMINO		N°	%
	N°	%	N°	%		
POSITIVA	8	7.3%	37	33.6%	45	40.9%
NEGATIVA	41	37.3%	24	21.8%	65	59.1%
TOTAL	49	44.5%	61	55.5%	110	100.0%

$\chi^2 = 22.089$; $p = 0.000$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

TABLA N° 06

Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, según edad gestacional y presencia de sepsis período 2013

EDAD GESTACIONAL	SEPSIS				Total	
	SI		NO		N°	%
	N°	%	N°	%		
PRETÉRMINO	13	11.8%	36	32.7%	49	44.5%
A TÉRMINO	42	38.2%	19	17.3%	61	55.5%
TOTAL	55	50.0%	55	50.0%	110	100.0%

$\chi^2 = 19.46; p = 0.000$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2013.

TABLA N°07

**Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según
PCR y estado de las membranas período 2013**

PCR	ESTADO DE LAS MEMBRANAS				Total	
	INTEGRAS		ROTAS		N°	%
	N°	%	N°	%		
POSITIVA	28	25.5%	17	15.5%	45	40.9%
NEGATIVA	37	33.6%	28	25.5%	65	59.1%
TOTAL	65	59.1%	45	40.9%	110	100.0%

$\chi^2 = 0.309$; $p = 0.361$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

TABLA N°08

Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según estado de las membranas y presencia de sepsis período 2013

ESTADO DE LAS MEMBRANAS	SEPSIS				Total	
	SI		NO			
	N°	%	N°	%	N°	%
INTEGRAS	32	29.1%	33	30.0%	65	59.1%
ROTAS	23	20.9%	22	20.0%	45	40.9%
TOTAL	55	50.0%	55	50.0%	110	100.0%

$\chi^2 = 0.038$; $p = 0.5$

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

TABLA N°09

**Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según
PCR e ITU materna como antecedente período 2013**

PCR	ITU MATERNA				Total	
	PRESENTE		AUSENTE		N°	%
	N°	%	N°	%		
POSITIVA	24	21.8%	21	19.1%	45	40.9%
NEGATIVA	13	11.8%	52	47.3%	65	59.1%
TOTAL	37	33.6%	73	66.4%	110	100.0%

$\chi^2 = 13.236$; $p = 0.000$; Significativo.; OR= 4.571 IC 95%, 1.966 - 10.632

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

TABLA N°10

Distribución de Neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, según ITU materna como antecedente y presencia de sepsis período 2013

ITU MATERNA	SEPSIS				Total	
	SI		NO		N°	%
	N°	%	N°	%		
PRESENTE	26	23.6%	11	10.0%	37	33.6%
AUSENTE	29	26.4%	44	40.0%	73	66.4%
TOTAL	55	50.0%	55	50.0%	110	100.0%

$\chi^2 = 9.163$; $p = 0.002$; OR= 3.586 IC 95%, 1.538 –8.362

Fuente:

- Libro de registro de atenciones del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.
- Historias clínicas de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2013.

VI. DISCUSIÓN

La patología infecciosa neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en ese período de la vida. Por ello, un elevado porcentaje de recién nacidos es ingresado en la unidad neonatal para evaluar un posible proceso infeccioso. El diagnóstico de sepsis neonatal es con frecuencia difícil de establecer debido a la poca especificidad de los síntomas ⁽³³⁾. Según estimaciones de la OMS, del total de los recién nacidos vivos en los países en vías de desarrollo como el nuestro, aproximadamente el 5 % evoluciona con una infección y el 1% fallecen debido a sepsis neonatal. ⁽³⁴⁾

Con respecto al presente estudio encontramos que la PCR se encuentra elevada en aproximadamente el 80% de neonatos con diagnóstico de sepsis, estableciendo asociación estadísticamente significativa. ($\chi^2 = 76.154$; $p = 0.000$). Nuestros resultados describen una situación característica similar a los resultados hallados por Khassawneh y colaboradores ⁽¹⁹⁾ quienes evidenciaron elevación de la PCR en más del 50% de neonatos sépticos; concluyendo de tal forma asociación y utilidad de la PCR en el diagnóstico inicial de sepsis neonatal. Ambos estudios tuvieron una muestra de sépticos similar (55 vs. 70)

Esto se explica debido a que la elevación de la PCR ocurre generalmente a las 8-12 horas de inicio de cualquier tipo de infección y aumenta progresivamente a lo largo de las siguientes 24-72 horas; siendo determinada por la velocidad de síntesis e inflamación secundaria a la presencia de infección mediante la liberación de citoquinas. ⁽¹⁷⁾

Este estudio además concluye que no existe asociación entre PCR y tipo de sepsis. ($\chi^2 = 3.28$; $p = 0.104$). Tal hecho concuerda con Labib y colaboradores ⁽²⁷⁾, quienes buscan determinar la importancia del valor diagnóstico de la PCR en la sepsis neonatal; de tal manera que concluyen a éste como un test de rendimiento altamente sensible y específico (73.1%- 100%); sin embargo reafirman la conclusión dictaminada por el presente estudio al aseverar que la PCR no es capaz de predecir el tipo de sepsis que el paciente podría llegar a padecer ($\chi^2 = 0.48$; $p = 0.256$). La amplia literatura expuesta en este estudio toma en cuenta a la PCR como predictor de sepsis sin discernir el tiempo de aparición ya sea temprana o tardía. ^(12,25).

Nuestro estudio establece una asociación altamente significativa entre sepsis neonatal y peso al nacer ($p = 0,000$, O.R= 1.24), encuentra que el 23% de pacientes sépticos fueron bajo, muy bajo y extremadamente bajo peso al nacer. Por lo que se concluye al peso al nacer como factor de riesgo para padecer sepsis neonatal.

Los resultados anteriormente mencionados coinciden con Ho Lim y colaboradores ⁽²¹⁾, quienes publicaron un artículo acerca de la prevalencia de sepsis neonatal en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. A partir de este estudio se concluyó una alta prevalencia de sepsis neonatal en recién nacidos muy bajos pesos al nacer (150 en 1000 nacidos vivos, es decir el 15% del total); además de establecerlo como factor de riesgo asociado. ($p = 0,004$, O.R= 2.73).

Por otro lado Wolkowicz y colaboradores ⁽²²⁾; encuentran una incidencia menor de sepsis neonatal al hallar 4.42-6.3 casos por cada 1000 ingresos. Sin embargo dicho estudio concluye que la prematuridad es un factor de riesgo para la aparición de sepsis tanto temprana como tardía. (OR= 4.39, 95% IC 1.71–11.23, $P=0.002$)

La prematuridad como factor de riesgo para sepsis neonatal se debe a la inmadurez de órganos y sistemas del neonato tales como la piel, el endotelio vascular, la mucosa gastrointestinal y la inmadurez inmunocelular. A su vez también se le atribuye a la naturaleza invasiva de los procedimientos realizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales en estos pacientes (catéteres intra-vasculares, intubación endotraqueal, ventilación mecánica prolongada, alimentación parenteral, entre otros.) como desencadenantes para sepsis. ^(35, 36)

A comparación con el presente estudio, encontramos resultados similares al estudio anteriormente mencionado al haber encontrado asociación entre sepsis neonatal y edad gestacional. A pesar de ello, el presente estudio no establece a dicho parámetro (edad gestacional) como factor de riesgo. (OR= 0.127, 95% IC 0.051 – 0.316, $P= 0.000$). Este hecho es atribuible a un sesgo de selección, el cual se define como un error sistemático con un sentido definido, predecible y esperable al diseñar un estudio y seleccionar parte de la muestra según factores de riesgo.

Boskabadi y colaboradores ⁽²³⁾ publican la incidencia de sepsis neonatal en pacientes con antecedente de ruptura prolongada prematura de membranas (RPPM/ mayor a 18 horas); encontrando una incidencia de 27 casos de RPPM por cada 1000 nacidos vivos y de éstos el 63% fue diagnosticado con sepsis neonatal confirmada por hemocultivo y proteína C reactiva. Tal estudio establece asociación entre RPPM y sepsis neonatal, además de establecer a la RPPM como factor de riesgo para sepsis. ($p < 0.001$; OR= 8.2)

A diferencia del estudio anteriormente mencionado, nuestro estudio no encuentra asociación alguna entre proteína C reactiva, sepsis neonatal y el estado de las membranas; pese a que se encontraron 45 casos de membranas en un total de 110 neonatos. Tal premisa no coincide y esto se justifica por el hecho que en el presente estudio se consideró RPM a partir de las 6 horas (a diferencia de a partir de las 18 horas como refiere la literatura mundial). ($p= 0.5$, OR= 0.928 IC 95%, 0.434 –1.984). El fin de dicha premisa fue reafirmar incidentalmente los conceptos ya establecidos acerca de la importancia en el tiempo ocurrido desde la ruptura de membranas. Cada hora que pase a partir de la ruptura condicionará el ascenso progresivo de los gérmenes a partir del tracto genitourinario femenino que aumentarían la probabilidad de desencadenar un cuadro de sepsis neonatal. ⁽³⁷⁾

Nuestro estudio establece a la ITU materna como un factor de riesgo importante para sepsis neonatal. (OR= 3.586 95%, IC 1.538 –8.362, $p = 0.002$). Encuentra un total de 37 casos de ITU materna como antecedente, de los cuales el 70% tuvo sepsis neonatal.

Una revisión sistemática publicada en el año 2013 que tiene como fin establecer asociación entre las infecciones maternas y la aparición de sepsis neonatal trata de incluir todos los artículos de investigación acerca de los riesgos de sepsis neonatal en recién nacidos expuestos a infecciones maternas. Al final concluye que las infecciones neonatales en la primera semana de vida están asociadas a la infección y/o colonización materna. (OR= 2.345, IC 3.1–28.5, p=0.004) ⁽²⁶⁾. La ITU activa o sin tratamiento al momento del parto al igual que el estado de las membranas condicionan el ascenso de gérmenes hacia un ambiente totalmente estéril como lo es la cavidad amniótica. ⁽³⁸⁾

VII. CONCLUSIONES

1. Existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal.
2. Existe asociación entre proteína C reactiva, sepsis neonatal y peso al nacer. Los neonatos con menor peso tienen mayor probabilidad de presentar sepsis.
3. Existe asociación entre proteína C reactiva, sepsis neonatal y edad gestacional.
4. Existe asociación entre proteína C reactiva y sepsis neonatal e ITU materna. Los neonatos cuyas madres tuvieron ITU tienen mayor riesgo de padecer sepsis neonatal.
5. No existe asociación entre proteína C reactiva, sepsis neonatal y tipo de sepsis.
6. No existe asociación entre proteína C reactiva, sepsis neonatal y el estado de las membranas.

VIII. RECOMENDACIONES

Al momento de hacer un estudio que involucra a una prueba diagnóstica se debería en la medida de las posibilidades demostrar la validez diagnóstica; la cual requiere el uso comparativo de la prueba gold standard según estatutos internacionales y de ser posible ser aplicable en múltiples instituciones a cargo a través de un estudio multicéntrico que pueda ofrecer una mayor muestra mediante el trabajo de equipo.

El presente estudio sirve como antecedente para la comunidad científica desarrolle estudios similares en futuras ocasiones.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhiling Li, Zhijun Xiao, Zhiping Li, Qiao Zhong, Ye Zhang, Feng Xu. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(8): 693-699.
2. Thaver D and Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-bases studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S3-9.
3. Hospital Infantil de México, "Federico Gómez". Instituto nacional de salud. Guías clínicas del departamento de neonatología 2011; 10(1): 110-120.
4. Lacy Gomella T, Douglas Cunningham M, Eyal Fabien G, Tuttle D, Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 6ta ed, Maryland: Mc Graw Hill; 2011.
5. M. Jeeva Sankar, Ramesh Agarwal, Ashok K Deorari, Vinod K Paul. Sepsis in the newborn. Division of Neonatology, Department of Pediatrics. All India Institute of Medical Sciences. 2008; 95(2):111-118.
6. Fernández Colomer B, López Sastre J, Coto Cotallo, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández A. "Sepsis del recién nacido". Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Central de Asturias; Asociación Española de Pediatría. 2008; 25(1): 124-139.

7. López Sastre JB, Coto Cotallo, 3 Fernández, Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission:an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000; 28(4):309-315.
8. Kermorvant-Duchemin, Elsa MD. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock Pediatr Crit Care Med 2008 Vol. 9, No. 2: 186-191.
9. Yudin M, Van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. SOGC clinical practice guideline. September 2009; 233 (1); 1-5
10. Nelson Patiño Cossio. "Sepsis neonatal". Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. Rev. bol. ped. v.46 n.3 La Paz sep. 2007
11. Sancho Rodríguez, Natalia, Bosch Giménez V, Noguera Velasco J, Martínez Hernández P. Biomarcadores de sepsis en sangre de cordón para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz. Univesidad de Murcia- Facultad de Medicina; 2012.
12. Coto Cotallo G, Ibáñez Fernández A. "Protocolo diagnóstico-tereapéutico de la sepsis neonatal". Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. BOL PEDIATR 2006; 46(SUPL. 1): 125-134
13. Polin. Richard and the Committee on fetus and newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics- Official Journal of The American Academy of Pediatrics; 2012; 129(5): 1006.
14. C. Santana Reyes, G. Gonzáles Azpeitia, E Domenech Martínez, A. García- Alix Pérez. "Mediadores Inflamatorios en la Sepsis Neonatal".

- Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias: 2002; 49(2): 246-258
15. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F229-F235.
 16. Ng PC, Li K, Wong RPO, ET AL. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303.
 17. M. Costa Romero. "Marcadores biológicos de infección neonatal". Reunión de primavera de la SCCALP- Mesa redonda: diagnóstico clínico en Pediatría. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. *BOL PEDIATR* 2011; 51: 114-117.
 18. S McWilliam, A Riordan. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:55-58 doi:10.1136/adc.2009.174367
 19. Khassawneh M, Hayajneh A, Kofahi H, Khader Y, Amarins Z. Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Jordan University of Science and Technology. 2006; 1(1): 171-175
 20. Mino Adib, Zahra Bakhshiani, Fakhri Navaei, Fereshteh Saheb Fosoul, Salomeh Fouladi, Hamidreza Kazemzadeh. Procalcitonin: A Reliable Marker for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2012; 15(2): 777-782.
 21. Ho Lim W, Lien R, Huang Y, Chiang M, Fu R, Chu S. Prevalence and Pathogen Distribution of Neonatal Sepsis Among Very-Low-Birth- Weight

- Infants. Department of Pediatrics, Chang Gung Children's Hospital. Pediatrics and Neonatology. 2012; 53 (1), 228-234.
22. Wolkowicz M, Moran C, Benjamin D, Cotton M, Clark R, Benjamin Jr. D, Smith P. Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 December; 28(12): 1052–1056.
23. Boskabadi H, Maamouri G, Mafinejad S. Neonatal Complications Related with Prolonged Rupture of Membranes. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2011 Mar 15; 4(1):93-98.
24. Da Silva O et al. How accurate are leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis? *Paediatr Child Health*. 1998 May-Jun; 3(3): 158-159.
25. Santosh Kumar Mondal, Dipanwita Roy Nag, Ranjana Bandyopadhyay, Debdutta Chakraborty, Swapan Kumar Sinha. Neonatal sepsis: Role of battery of immunohematological tests in early diagnosis. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2012; 1(2): 1-5
26. Chan G, Lee A, Baqui A, Tan J, Black R. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. Research article. August 20, 2013. DOI: 10.1371/journal.pmed.101502.
27. Azza Z. Labib, Ahmed B. Mahmoud, Naira.A . Eissa, Fady M. El Gendy, Mohamed A. Soliman and Ahmed A. Aly. Early Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Molecular Approach and Detection of Diagnostic Markers Versus Conventional Blood Culture. *International Journal of Microbiological Research*. 2013; 4(1): 77-85.

28. Konrad Reinhart, Michael Bauer, Niels C. Riedemann, and Christiane S. Hartog. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012; 25(4): 609-634.
29. Mingo Alemany, María C. "Utilidad de la proteína C reactiva como marcador pronóstico en niños con patología infecciosa grave". Universidad Autónoma de Barcelona- Facultad de Medicina. Barcelona 2010; 4(1): 70-85.
30. Levy, Mitchell M.; Fink, Mitchell P.; Marshall, John C.; Abraham, Edward; Angus, Derek; Cook, Deborah; Cohen, Jonathan; Opal, Steven M.; Vincent, Jean-Louis; Ramsay, Graham (2003). "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Critical Care Medicine* 31 (4): 1250–6
31. William E. Benitz, Michael Y. Han, Ashima Madan, Pramela Ramachandra. Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics* 1998; 102(4): 1-10.
32. J.C. Melchor Marcos, R. Uceda Somoza. Infección urinaria en la mujer embarazada. Guía de práctica clínica Infección del tracto urinario. 2013; 1(1): 1-176.
33. Fernández-Aragón M, Pineda-Barahona E. Test de sepsis neonatal. *REV MED POST UNAH*. 2000; 1(5):1-11
34. WHO: World Health report. Geneva: World Health Organization, 2005.
35. Ceriani Cernadas JM. Programa de Actualización en Neonatología (PRONEO). Buenos Aires: Editorial Panamericana; Arg. 2000: Módulo 1: 113-162.

36. Palacio G, Ko I, Boccadoro F. Reanimación del Shock séptico. Revista del Hospital de niños de Buenos Aires, Arg. 2002; 44 (200): 287-291.
37. Yudin M, Van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. SOGC clinical practice guideline. September 2009; 233 (1); 1-5
38. Emamghorashi F, Mahmoodi N, Tagarod Z, Heydari ST. Maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection. Iran J Kidney 2012 May;6(3):178-80.

X. ANEXOS:

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Número de Ficha: _____

Número de HC: _____

DATOS ESPECÍFICOS

1. EDAD GESTACIONAL

Pre-término ()

A término ()

Post-término ()

2. PESO AL NACER

Adecuado peso al nacer ()

Muy bajo peso al nacer ()

Bajo peso al nacer ()

Extremado bajo peso al nacer ()

Macrosómico ()

3. SEPSIS

SI ()

Temprana ()

Tardía ()

NO ()

4. PROTEÍNA C REACTIVA

Positiva ()

Negativa ()

5. ESTADO DE LAS MEMBRANAS

Íntegras ()

Rotas ()

6. ITU DURANTE EL EMBARAZO

Presente ()

Ausente ()