

**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**



**HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE
MORTALIDAD EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL DR.
ROBERTO GILBERT DE GUAYAQUIL, AÑO 2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR:

MARÍA FERNANDA LÓPEZ JURADO

TUTOR:

ALICIA NEGRETE ARGENZIO

SAMBORONDÓN, OCTUBRE DE 2018

APROBACIÓN DE TUTOR (A)

Guayaquil, 5 de Octubre del 2018

Yo, Alicia Negrete Argenzio, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL DR. ROBERTO GILBERT, DE GUAYAQUIL, AÑO 2016" presentado por la alumna María Fernanda López Jurado, egresada de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira " de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de febrero del 2017 a octubre del 2018 en el hospital Dr. Roberto Gilbert de la Ciudad de Guayaquil.



Dra. Alicia Negrete Argenzio

Reg. Médico # 12488

DEDICATORIA

A Dios, a la Virgen, quiénes nunca me abandonan y me han demostrado que con fe, dedicación y esfuerzo se pueden alcanzar las metas.

Les dedico este trabajo a mis padres, a quienes les debo todo lo que soy, mis logros son en nombre de ustedes ya que sin su apoyo, ejemplo y cariño nada de esto fuera posible. Me han inculcado valores y me han enseñado a no rendirme a pesar de las dificultades que pueda encontrar en el camino.

A mis hermanos, cuñadas, tías/os, y primas/os quiénes siempre están pendientes de mí, dispuestos a ayudarme en lo que necesite.

A las amigas y amigos que hice a lo largo de la carrera, gracias por acompañarme en todas las vivencias estudiantiles, todos los momentos compartidos los atesoro en mi corazón.

María Fernanda López Jurado

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la Virgen, porque me han bendecido con una vida y familia maravillosa.

A mis padres por todo su amor y apoyo incondicional, por ser mi ejemplo a seguir, no tengo palabras para expresarles mi eterna gratitud y cuanto los amo.

A mis hermanos y demás familiares por su apoyo y consejos, gracias por siempre estar ahí para mí brindándome su ayuda desinteresadamente.

A mi tutora y revisores por su constante paciencia, preocupación y ser mis guías a lo largo de todo el proceso de este trabajo.

A mis docentes quienes contribuyeron en mi formación académica y profesional, tanto en las aulas de clase como en los hospitales, gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

Al Hospital Dr. Roberto Gilbert, al departamento de estadística y al personal de salud quienes me facilitaron las instalaciones para la recolección de datos.

A la Universidad de Especialidades Espiritu Santo y a la Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Ortega Moreira por formarme como médico.

A mis amigos que contribuyeron con su conocimiento en el desarrollo de este trabajo de titulación, y a todas las personas quienes de una u otra manera me han acompañado en este trayecto.

ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DE TUTOR (A)	ii
ÍNDICE GENERAL.....	v
Resumen	ix
Introducción	1
CAPÍTULO 1	2
1.1 Antecedentes.....	2
1.2 Descripción del problema.....	6
1.3 Justificación	9
1.4 Objetivos generales y específicos.....	11
1.5 Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.....	12
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL	13
Sepsis.....	13
Sepsis neonatal	15
FACTORES DE RIESGO	18
ANTECEDENTES MATERNOS.....	18
ANTECEDENTES DEL NEONATO	19
Diagnóstico.....	21
PARÁMETROS CLÍNICOS.....	22
PARÁMETROS DE LABORATORIO HEMOCULTIVOS POSITIVOS.....	23
Biometría Hemática	23
Procalcitonina	24
Proteína C Reactiva (PCR).....	25
Citoquinas.....	26

Albúmina	26
Hipoalbuminemia y sepsis neonatal.....	27
ASPECTOS CONCEPTUALES	30
2.1 MARCO LEGAL	31
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	32
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	32
3.1.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN	32
3.1.2 ALCANCE.....	32
3.1.3 LUGAR DE INVESTIGACIÓN	32
3.2 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN:	32
3.2.1 RECURSOS EMPLEADOS	32
Conceptualización y Operacionalización de las Variables.....	33
Matriz de Operacionalización de Variables:.....	34
3.1 Población y muestra, criterios de inclusión, criterios de exclusión... 38	
3.2 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.	39
3.3 Aspectos éticos.....	39
CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
Discusión	51
Limitaciones.....	53
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
Conclusiones	54
Recomendaciones	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características principales de los pacientes con sepsis neonatal	42
Tabla 2. Características de laboratorio principales de los 295 pacientes con sepsis neonatal	43
Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de los motivos de consulta reportados en las historias clínicas de los pacientes con sepsis neonatal.....	47
Tabla 4. Diferencia de la distribución entre las variables en función de la mortalidad.....	49
Tabla 1. Variables predictivas de mortalidad con OR no ajustados y ajustado para todas las variables del modelo.....	

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico de pastel que demuestra la frecuencia y porcentaje de pacientes en cuanto a la mortalidad.	45
Gráfico 2. Gráfico de barras con frecuencia de hipoalbuminemia en neonatos fallecidos y no fallecidos.....	46

Resumen

La sepsis neonatal es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en respuesta a la presencia de una infección sospechada o probada. De acuerdo al tiempo de presentación se divide en temprana o tardía y tiene numerosas etiologías así como factores de riesgo. La hipoalbuminemia es una condición de niveles de albúmina sérica disminuidos a menos de 2.5 g/dl en menores de 7 meses de edad.

El objetivo de este estudio retrospectivo analítico observacional fue determinar la relación entre hipoalbuminemia y la mortalidad en neonatos con sepsis en la UCIN del Hospital Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil, año 2016. Además de determinar la frecuencia de mortalidad en neonatos con sepsis y la frecuencia de hipoalbuminemia en neonatos fallecidos por sepsis.

Se analizaron 295 pacientes recién nacidos que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. 167 fueron varones y 128 fueron mujeres. 234 tuvieron episodios de sepsis temprana mientras que 61 sepsis tardía. La mortalidad total fue del 31,9%. El 20,3% del total de los pacientes tuvieron hipoalbuminemia. De los pacientes que fallecieron 47,9% mostraron valores de albumina sérica baja.

Se concluyó que la hipoalbuminemia es un factor predictivo de mortalidad al comprobarse la hipótesis como positiva. La hipoalbuminemia ($p < 0,001$, $OR=11,39$ $IC=95\%$) es una variable estadísticamente significativa para la predicción de mortalidad en sepsis neonatal.

Palabras clave: sepsis neonatal, UCIN, hipoalbuminemia, mortalidad

Abstract

Neonatal sepsis is a syndrome of systemic inflammatory response to the presence of a suspected or proven infection. According to its presentation time it is divided into early-onset or late-onset sepsis and has numerous etiologies as well as risk factors. Hypoalbuminemia is the condition of serum albumin levels lower than 2.5 g / dl in infants under 7 months of age.

The objective of this observational retrospective analytical study was to determine the relationship between hypoalbuminemia and mortality in neonates with sepsis in the NICU of the Dr. Roberto Gilbert Hospital in Guayaquil, 2016. In addition to determining the frequency of mortality in neonates with sepsis and the frequency of hypoalbuminemia in neonates deceased due to sepsis.

295 newborn patients who met the inclusion criteria of the study were analyzed. 167 were male and 128 were female. 234 had episodes of early-onset sepsis while 61 had late-onset sepsis. The total mortality was 31.9%. 20.3% of the total patients had hypoalbuminemia. Of the patients who died, 47.9% showed low serum albumin values.

It was concluded that hypoalbuminemia is a predictive factor of mortality when the hypothesis is tested as positive. Hypoalbuminemia ($p < 0.001$, $OR = 11.39$ $IC = 95\%$) is a statistically significant variable for the prediction of mortality in neonatal sepsis.

Key words: neonatal sepsis, NICU, hypoalbuminemia, mortality

Introducción

La sepsis neonatal es una respuesta inflamatoria sindrómica que puede ocurrir en respuesta a una infección probada o sospechada ^{1,2}. Ocurre en los primeros 28 días de vida y según su presentación se clasifica en temprana y tardía.

Es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, reportándose una letalidad de hasta 60% en las unidades de cuidados intensivos neonatales³. Afecta de manera predominante a países en vías de desarrollo debido a la falta de recursos adecuados para su detección temprana.

Afecta de manera especial a la población neonatal ya que su sistema inmune no ha alcanzado la madurez total volviéndose propensos a desarrollar infecciones de toda índole. Además, cumplen un rol esencial en su adquisición tanto los factores de riesgo maternos durante el periodo gestacional y etapa perinatal, así como los factores de riesgo propios del neonato.

Actualmente, su diagnóstico y manejo representan un desafío para los profesionales de la salud debido a que sus signos y síntomas son heterogéneos e inespecíficos. Dicha situación dificulta su diagnóstico oportuno, teniendo que recurrir a numerosos parámetros clínicos y de laboratorio para identificarla pues las pruebas existentes carecen de sensibilidades y especificidades significativas.

Debido a su elevada mortalidad, es de vital importancia el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado para disminuir sus complicaciones a corto y largo plazo, así como implementar marcadores pronósticos de severidad.

El presente estudio busca determinar si la hipoalbuminemia es un factor predictivo de mortalidad en sepsis neonatal. Esta condición ha sido comprobada como un significativo predictor de mortalidad en pacientes adultos, sin embargo, en la población pediátrica-neonatal no ha sido muy estudiada. Es por ello, y debido al impacto que tiene la sepsis neonatal en la salud pública que se denota la necesidad de investigarla ⁴.

CAPÍTULO 1

1.1 Antecedentes

Para el año 2017, la Organización Mundial de la Salud reporta cifras a nivel global de alrededor de 5 millones de muertes al año en niños menores de 5 años de edad, siendo las enfermedades infecciosas una de las principales causas de muerte neonatal. En el año 2016, fallecieron 2.6 millones de neonatos, lo que representa a 7 mil muertes por día, y si la tendencia continúa se estima que para el año 2030 fallecerán 30 millones de neonatos ⁵.

Dentro de las muertes neonatales, se ha reportado que la sepsis posee una letalidad de 20%-60%. En grandes series a nivel mundial datan incidencias de sepsis neonatal de 15 a 35 casos por cada mil nacidos vivos en las unidades de cuidados intensivos neonatales³. Sin embargo, estas cifras varían de acuerdo a la población estudiada, a su epidemiología, diagnóstico oportuno y al manejo ofrecido por cada institución de salud.

Los recién nacidos son el grupo etario más susceptible a desarrollar sepsis ya que ellos poseen mecanismos de inmunidad deficientes en

relación al resto de la población pediátrica, siendo aún más vulnerables los recién nacidos prematuros o de bajo peso. La incidencia de sepsis neonatal es elevada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ya que en esta área los pacientes son sometidos a procedimientos y métodos de monitorización invasivos, lo que crea una puerta de entrada de fácil acceso a los distintos microorganismos patógenos. Además, el riesgo aumenta debido a que los pacientes hospitalizados en esa área se encuentran en estado crítico de salud, con mayor número de comorbilidades y un sistema inmune debilitado frente a las infecciones ³.

Debido a que la sepsis es una patología devastadora que conlleva elevadas tasas de mortalidad y morbilidad, diversos especialistas en el tema han tenido la necesidad de reunirse para intentar llegar a un consenso sobre su definición, diagnóstico, marcadores pronóstico y medidas terapéuticas ³. Sin embargo, no se ha podido establecer definiciones homogéneas, hasta la actualidad no se ha podido llegar a un acuerdo puesto que la población neonatal es heterogénea y posee características y fisiología distinta a la de los adultos y niños. ⁶.

En el año 2014, Wynn et al, expresaron la necesidad de establecer definiciones consensuadas acerca de la sepsis en recién nacidos a término y prematuros para que los futuros estudios epidemiológicos y ensayos de intervenciones diagnósticas y terapéuticas puedan ser interpretadas y aplicadas correctamente en este grupo etario ya que las definiciones antiguas fueron rechazadas debido a que en los consensos previos no habían sido tomados en cuenta los neonatos prematuros y existía inexactitud de la extrapolación de los criterios previamente establecidos del adulto a los neonatos a término ⁶.

En el mismo año 2014, Zea y sus colegas crearon un algoritmo de vigilancia diagnóstica para el correcto diagnóstico de sepsis neonatal tardía en Perú y países vecinos de la región. Este algoritmo buscó crear una clasificación de sepsis. A su vez, logró excluir los episodios que simulan sepsis pero en realidad no lo son, situación que supondría una disminución del sobrediagnóstico de sepsis y sus consecuencias como por ejemplo el uso innecesario de antibióticos que crea resistencias bacterianas innecesarias o el ingreso de los pacientes en el hospital. Sin embargo su objetivo fue ser una herramienta epidemiológica para aspectos estadísticos y de vigilancia, mas no para el manejo del paciente con sospecha de sepsis ya que se aplica de manera retrospectiva ⁷.

En un meta-análisis realizado por Vincent et al, en el cual se incluyeron 90 estudios de cohortes con 291,433 pacientes, se demostró que la presencia de hipoalbuminemia está asociada con una elevada tasa de mortalidad, estancia en la unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria y uso de ventilación mecánica ⁸. Se estima que por cada 1 g/dL de disminución de la albúmina sérica, aumentará la mortalidad en un 137%. Sin embargo, el estudio sólo incluyó a la población adulta.

De igual manera, Artero et al ⁹, demostraron que la hipoalbuminemia es un marcador importante de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis y shock séptico.

Álvarez, D., en su estudio realizado en Guatemala en el año 2013 concluyó que existe una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad de los pacientes con hipoalbuminemia y el diagnóstico de sepsis en niños menores de un año de edad. El 40% de la población estudiada tenía hipoalbuminemia, siendo 2.2 g/dL el valor promedio y de los pacientes con niveles bajos de albúmina falleció un 84.6%. El riesgo

de estos pacientes de fallecer fue 2.3 veces mayor que los pacientes con normoalbuminemia (IC 1.22-4.32, $p= 0.007$, $\text{Chi}^2=7.16$). Es relevante destacar que el cien por ciento de los pacientes que ingresaron con sepsis e hipoalbuminemia fallecieron ¹⁰.

En otro estudio realizado en el año 2014 en Perú por More L., se investigó la relación de la hipoalbuminemia con la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes pediátricos en estado crítico. De un total de 54 pacientes el 50% de los pacientes tenían niveles de albúmina normales y el otro 50% presentaban hipoalbuminemia. La tasa de mortalidad de estos pacientes en estado crítico con y sin hipoalbuminemia fue de 44% y 11% respectivamente ($p<0.05$). También se observó que la estancia hospitalaria de aquellos pacientes críticos con hipoalbuminemia fue mayor con un promedio de 18.5 días y el grupo con niveles de albúmina normales tuvo una estancia de 12.4 días ¹¹.

Torer et al¹², concluyeron en su estudio con neonatos prematuros, que valores bajos de albúmina en el primer día de vida es un predictor independiente de mortalidad. A su vez, demostraron que concentraciones de albúmina sérica inferiores a 2,72 g/dL se asociaban a la mortalidad con una sensibilidad de 71% y especificidad de 86%.

1.2 Descripción del problema

La sepsis es un problema de salud pública que afecta a la población neonatal. Existe una elevada tasa de mortalidad especialmente en aquellos de menor edad y bajo peso, aumentando el costo, la estancia hospitalaria y el uso de medidas invasivas en las áreas de cuidados intensivos^{10,13,14}.

Camacho-González et al. en el año 2013, reportaron que la incidencia de sepsis neonatal se encuentra en relación directa a la edad gestacional y al tiempo de aparición. Reportan que el 60% de los neonatos más inmaduros se ven afectados por sepsis de inicio temprano¹⁵.

Esto se debe a la inmadurez del sistema inmune de los neonatos así como el paso placentario disminuido de anticuerpos maternos, lo que los hace más propensos al desarrollo y progresión de una infección sistémica. Además, esta inmadurez aumenta la morbilidad en los sobrevivientes de los eventos sépticos (dicho estudio reportó que tan sólo el 28% estaba en óptimo estado de salud a los 18 meses)^{15,16}.

La repercusión de la sepsis en los neonatos no es sólo inmediata sino también a largo plazo ya que el 39% de los neonatos afectados con sepsis fallecen o permanecen con una secuela importante a pesar de haber recibido terapia antibiótica. Son más devastadoras las consecuencias en los neonatos más inmaduros en los cuales la mortalidad excede el 70%¹⁷.

A nivel mundial, en el año 2010, se estima que 7.6 millones de niños menores de 5 años de edad fallecieron predominantemente por patologías de etiología infecciosa incluyendo a la sepsis como una de las principales causas. Además, el 40% de muertes sucedieron en los primeros 28 días de vida, tiempo conocido como periodo neonatal ².

El 98% de las muertes neonatales a nivel mundial ocurren en países en vía de desarrollo. En estos países las infecciones son responsables de entre el 8% y 80% de todas las causas de muerte neonatal y hasta del 42% de las causas de muerte en la primera semana de vida. La incidencia de sepsis neonatal en países en desarrollo varía entre 49–170 por cada 1,000 nacimientos vivos ⁷. En otros países del continente americano como Honduras, la tasa de mortalidad neonatal al año 2013 se estimó en 12 por cada 1,000 nacidos vivos ^{18,19}.

En el Ecuador, según el INEC, en el año 2010, la sepsis neonatal ocupó la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad. En grandes series a nivel mundial se ha reportado una incidencia de 15 a 35 casos por cada 1,000 nacidos vivos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, con una mortalidad de hasta 60% ³.

De igual manera, en países desarrollados como Estados Unidos la incidencia de sepsis neonatal es alta, así lo reporta Wynn et al., quien responsabiliza, en su artículo publicado en el año 2010, a la sepsis como la causante de 1 millón de muertes anuales y la ubica entre las primeras 10 causas de muerte neonatal en Estados Unidos de Norteamérica ¹⁶.

De acuerdo a Licon et al, en su estudio realizado en Honduras con 196 pacientes en los años 2014-2015 la sepsis neonatal temprana tiene

una prevalencia del 60%. Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que las infecciones neonatales ocupan el tercer lugar dentro de las causas de muerte neonatal, con una frecuencia menor a la de la prematurez y asfixia perinatal ¹⁸.

A nivel mundial se reportan algunos episodios de sepsis neonatal. En Sudamérica y el Caribe datan tasas de sepsis neonatal de 3.5 a 8.9 por cada mil nacidos vivos, en México y otros países en vía de desarrollo de 15-30 por cada 1,000 nacidos vivos. En nuestro país, Ecuador, la sepsis neonatal conlleva una tasa de 5.46 por cada 1,000 nacidos vivos, representando con eso la tercera causa de mortalidad infantil.

En el continente Asiático datan tasas de sepsis neonatal de 7.1-38 casos por 1000 nacidos vivos, y en África de 6.5-23 por 1000 nacidos vivos ²⁰⁻²².

La sepsis neonatal no sólo afecta la salud de los neonatos sino también la calidad de vida del paciente y de la familia, así como también incrementa los costos de atención y de hospitalización ¹⁷. Se estima que cifras de alrededor de \$700 millones de dólares se emplean en la atención y cuidado de los pacientes con sepsis neonatal en Estados Unidos de América²³. Mientras que en Latinoamérica, en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Perú, se calcula que los costos semestrales en la UCIN bordean los \$32.691,00 incluyendo servicios generales, insumos, medicamentos y exámenes diagnósticos de laboratorio e imágenes ²⁴.

La sepsis neonatal es un problema importante en nuestro país que afecta a todas las regiones. El hospital en el cual se realizó la investigación es un centro de tercer nivel que atiende a la población pediátrica de todo el Ecuador, especialmente a neonatos de alto riesgo. Dicha unidad de salud cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos neonatal, a la cual acuden pacientes de 0 a 28 días de vida, pretérmino y a término, que se encuentran en un estado crítico de salud. Debido a que la salud de los pacientes hospitalizados en dicha área se encuentra deteriorada, el sistema inmune es más debilitado y aumenta la susceptibilidad a desarrollar sepsis. Es por ello que es frecuente encontrar este síndrome en las UCIN, siendo los prematuros los más afectados.

Sin lugar a dudas, el estudio de la sepsis neonatal es tarea difícil ya que hasta la fecha no se ha logrado establecer definiciones consensuadas acerca de sepsis en los diferentes estados de desarrollo de la población pediátrica. No se han realizado muchos estudios sobre este tema por lo que es imperativo llegar a una precisión en su definición, características, pronóstico y tratamiento según la edad del niño, para así poder prevenir sus devastadoras consecuencias.

1.3 Justificación

Como se menciona en párrafos anteriores, el diagnóstico de sepsis neonatal no presenta un consenso definitivo y preciso, tanto en su diagnóstico como en el pronóstico. Esto se debe a la fisiología dinámica de los neonatos y población pediátrica en general, es muy distinta a la de los adultos. Los marcadores de sepsis existentes son muy sensibles pero

poco específicos, por lo que es necesaria la implementación de marcadores que ayuden a detectar de manera temprana y efectiva el riesgo de mortalidad que posee el neonato con sepsis.

Este trabajo busca determinar la relación entre la hipoalbuminemia y la mortalidad en sepsis neonatal. Con los resultados obtenidos se buscará identificar a la hipoalbuminemia como factor predictivo de mortalidad en los neonatos con sepsis.

Debido a que los signos y síntomas de sepsis neonatal son heterogéneos e inespecíficos es importante el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado para disminuir la mortalidad. Diversos marcadores como la procalcitonina, proteína C reactiva, interleucinas y demás reactantes de fase aguda nos facilitan su identificación temprana, pero son inespecíficos.

Horowitz et al, demostraron que existía una relación directa con los niveles séricos de albúmina al momento de admisión como marcador significativo de morbilidad y mortalidad en su estudio realizado con niños críticamente enfermos. Además, reportaron un incremento de la estancia hospitalaria de casi el doble en los pacientes con hipoalbuminemia respecto a los que poseían niveles de albúmina normales²⁵.

Así mismo, Álvarez, D., estableció que existe una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad (84.6%) de los pacientes con albúmina baja y el diagnóstico de sepsis en niños menores de un año de edad¹⁰.

En Ecuador, las tesis realizadas en neonatos por Ramírez et al y Jara et al nos reportan datos interesantes respecto a la epidemiología de la

sepsis neonatal en hospitales de nuestro país denotando prevalencias de hasta el 20% ^{26,27}.

Sin embargo, a pesar de haberse realizado una exhaustiva búsqueda de bibliografía en la web, no se encontraron estudios similares a gran escala en recién nacidos. La escasa cantidad de publicaciones a nivel nacional e internacional, hace imperativa la necesidad de continuar investigando todo lo relacionado con sepsis neonatal para disminuir a futuro la tasa de mortalidad ^{26,27}. Debido a que es un problema de gran impacto, es prioridad del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, por lo que estudiándola se puede aportar con valiosa información sobre datos actuales de nuestra región.³

1.4 Objetivos generales y específicos

Objetivo general:

Determinar la relación entre hipoalbuminemia y la mortalidad en neonatos con sepsis en la UCIN del Hospital Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil, año 2016.

Objetivos específicos:

- Describir características generales de la población investigada.
- Analizar las principales manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio de los neonatos investigados.
- Establecer la frecuencia de mortalidad en neonatos con sepsis.
- Determinar la frecuencia de hipoalbuminemia en neonatos fallecidos por sepsis.

1.5 Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.

La hipótesis de la investigación es:

La hipoalbuminemia representa un importante factor predictivo de mortalidad en neonatos con sepsis.

Las preguntas de investigación son:

¿Cuál es la frecuencia con que se presenta hipoalbuminemia en los neonatos con sepsis?

¿Cuántos pacientes con sepsis e hipoalbuminemia fallecieron?

¿Cuántos pacientes con sepsis y niveles normales de albúmina fallecieron?

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

Sepsis

La sepsis neonatal es aquella “situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, virus, parásitos y hongos en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. El hemocultivo positivo confirma la sepsis, y ante la presencia de sintomatología con hemocultivo negativo la condición se considera como sepsis clínica”³

A la sepsis se la puede definir más como un síndrome heterogéneo con amplios cambios inmunológicos, que como una enfermedad que posee características fisiopatológicas específicas. El concepto de sepsis que se da actualmente es una disfunción orgánica que pone en peligro la vida del paciente y es causada por una respuesta desregulada del organismo a la infección ²⁸.

Su patogénesis es compleja y dinámica, con variabilidad de paciente a paciente. Ante la presencia de un patógeno específico se desencadena una cascada inmunológica: se liberan citoquinas pro inflamatorias y pequeñas moléculas inflamatorias por el sistema inmune innato; seguido de una respuesta del sistema inmune adaptativo, el cual elabora un ataque más especializado utilizando células presentadoras de antígenos para iniciar la proliferación de una población clonal de células T y B, junto a una multitud de citoquinas. Los neutrófilos eliminan a los patógenos por medio de fagocitosis, pero a su vez pueden causar injuria tisular directa, citotoxicidad y un aumento en la permeabilidad vascular. Esta respuesta necesaria ante la invasión

bacteriana ha sido propuesta como una causa de daño directo al huésped y explica parte de la morbilidad y mortalidad observadas en la sepsis ²⁸.

El grupo etario comprendido en los extremos de la vida (neonatos y ancianos) posee una mayor mortalidad por sepsis, siendo más vulnerables los prematuros y aquellos de muy bajo peso al nacimiento ²³.

El sistema inmune neonatal es limitado comparado al de los niños y los adultos. Existen déficits en la integridad de la barrera, los componentes circulantes del complemento, la expresión de proteínas antimicrobianas y péptidos, tanto intracelulares como circulantes, en la producción de interferones de tipo I y citoquinas TH1 polarizantes. Además, hay discapacidades en las funciones de los neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas, así como una respuesta disminuida a los agonistas de receptores Toll-like. El efecto neto de estos déficits es un estado funcional inmunocomprometido que convierte al neonato prematuro en excesivamente susceptible a una invasión microbiana ¹⁶.

Debido a que el concepto de sepsis puede ser algo ambiguo y las condiciones de los pacientes son dinámicas, los biomarcadores podrían representar complementos clave para guiar el diagnóstico, pronóstico y el tratamiento de la misma ²⁸.

Los mediadores clave de la respuesta inflamatoria del huésped incluyen citoquinas y quimiocinas, factores relacionados a la coagulación y proteínas inmunes, todas las cuales son críticas para el reclutamiento y activación de las células inmunes necesarias para la erradicación del patógeno¹⁶.

De acuerdo a su etiología se puede clasificar a la sepsis neonatal en: bacteriana, viral, parasitaria, fúngica, y sepsis sin aislamiento microbiológico. La sepsis de etiología bacteriana es la más común. Sin embargo, en un porcentaje de neonatos es difícil lograr aislar un microorganismo causal de la sepsis, en estos casos en los cuáles no se puede determinar el agente causal de la misma se denominan sepsis clínicas.

Sepsis neonatal

A pesar de que no existe una definición consensuada respecto a sepsis neonatal, la literatura Norteamericana coincide en que se la puede definir como la combinación de una infección más el conjunto de condiciones fisiológicas denominadas Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). Estos criterios incluyen alteraciones en: la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, función respiratoria, y conteo de células leucocitarias. El hemocultivo positivo la confirma ²⁹.

De acuerdo a la Asociación Española de Pediatría: se entiende por sepsis neonatal a “aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida”. Actualmente, se ha incluido al grupo las sepsis diagnosticadas después de esta edad presentes en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP)¹.

Clasificación

De acuerdo al tiempo de presentación se puede clasificar a la sepsis en temprana y tardía. La temprana ocurre en los primeros tres días de vida y es causada por microorganismos transmitidos de manera vertical por la madre al

hijo al momento del nacimiento o un tiempo antes. Las principales bacterias que la provocan son las Gram negativas las cuales las adquieren del canal del parto materno.

La tardía ocurre a partir de los 3 días de vida del neonato. Se adquiere por patógenos de manera vertical al evolucionar una colonización materna en infección, o de manera horizontal al ser transmitida durante la hospitalización por terceros o por la utilización de dispositivos como catéteres intravasculares o ventilación mecánica invasiva ³⁰.

Las principales bacterias que la provocan son las bacterias gram positivas sobretodo en neonatos prematuros o de bajo peso que han permanecido hospitalizados por periodos de tiempo prolongados y poseen accesos vasculares, o por bacterias negativas provenientes del ambiente hospitalario ³¹.

Etiología

Diversos microorganismos pueden causar sepsis neonatal, pero las bacterias son las más comunes. Debido a que la forma de adquisición de los patógenos suele ser por transmisión vertical, los organismos son colonizantes del tracto genitourinario materno ³².

Dentro de las bacterias causantes de la sepsis de inicio temprano se encuentra el Estreptococo del grupo B (EGB), Escherichia coli, Klebsiella, Estafilococo aureus y Listeria monocytogenes³. En la actualidad, ha disminuido la incidencia de sepsis por EGB en un 80% debido a la profilaxis antibiótica intraparto y al screening materno que se les realiza a las

embarazadas durante la gestación ³³. No obstante, en países en vías de desarrollo predominan los Gram negativos sobre el EGB que solía ser el más frecuente en países desarrollados⁷.

Dentro de las bacterias causantes de la sepsis neonatal tardía se encuentran los gérmenes Gram positivos como el *Estafilococo epidermidis*, mientras que los gérmenes Gram negativos que la causan son la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, y *Pseudomonas aeruginosa*³.

Debido a que son frecuentes las infecciones virales en los neonatos, los virus como el Herpes Simplex, enterovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio (VSR), rubeola, y paraechovirus son capaces de producir sepsis neonatal. Además, los neonatos infectados con VIH se encuentran más propensos a desarrollar sepsis viral por citomegalovirus, virus del Epstein Barr, influenza, adenovirus y VSR. ^{6,34}

La sepsis fúngica es menos frecuente que la bacteriana, su incidencia varía de un 20-30%, afectando de manera especial a los neonatos de menor peso al nacimiento ³⁵. Ocurre mayormente en la sepsis tardía, siendo la *Cándida spp* el principal patógeno que la causa producto de una transmisión de una candidiasis vaginal materna en el momento del parto o de manera intrauterina durante la gestación³².

La sepsis de origen parasitaria es la menos común pero la literatura expresa que entre sus microorganismos causales de mayor incidencia se encuentran los protozoos como el *Toxoplasma gondii*.¹⁸

Debido a que la sensibilidad del hemocultivo es baja, existe un gran grupo de sepsis en el cual no se logra aislar al agente causal, cuando esto sucede, esta sepsis sin aislamiento microbiológico adquiere el término de sepsis clínica.³²

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal abarcan tres categorías: los factores maternos, los propios del neonato y la virulencia del microorganismo. Esta última, a su vez, se intensifica con el sistema inmune debilitado del neonato.

ANTECEDENTES MATERNOS

Los factores de riesgo maternos presentes durante el embarazo y/o el parto cumplen un rol importante en la adquisición de sepsis neonatal, especialmente en la sepsis temprana. Dentro de los antecedentes maternos que se consideran como factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal encontramos a los siguientes:

Infección de vías urinarias (IVU) durante el embarazo: recurrentes o no tratadas

Ruptura prematura de membranas (mayor a 18 horas)

Fístula amniótica

Polihidramnios

Oligoamnios

Preeclampsia

Desprendimiento prematuro de placenta

Parto séptico

Vaginosis

Síndrome de HELLP

Enfermedades de transmisión sexual (ETS)

ANTECEDENTES DEL NEONATO

No solo las madres poseen antecedentes de importancia sino también el propio neonato puede poseer ciertas características o factores que los convierten en más propensos a desarrollar esta enfermedad.

Sin lugar a dudas, la prematurez es un factor de riesgo sumamente importante al momento del desarrollo de sepsis neonatal ya que el organismo se encuentra debilitado por su corta edad y una transmisión disminuida de inmunoglobulinas maternas y anticuerpos específicos ¹⁵.

Los neonatos tienen su sistema inmune aún inmaduro, y eso se ve reflejado en que la capacidad de sus células para producir citoquinas inflamatorias (de manera especial la interleucina-6 y el Factor de Necrosis Tumoral) está disminuida. No obstante, las células neonatales inmaduras inducen la producción de interleucina-10, la cual a su vez inhibe la síntesis de citoquinas pro inflamatorias. También se ve afectada la función de las células de defensa inmune innata y se produce una reducción de la activación de las células Natural Killer al existir una baja producción de citoquinas. Así mismo, debido a la deficiencia de C9 presente en los neonatos, el complemento tiene una actividad reducida de opsonización y destrucción bacteriana ¹⁵.

El bazo es un órgano linfoide crucial para la actividad inmune del organismo. Su zona marginal no se desarrolla por completo hasta los dos años de edad, situación que aumenta la susceptibilidad del neonato a adquirir infecciones bacterianas, especialmente de los encapsulados: *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*.

Además, el uso de dispositivos invasivos aumenta la posibilidad de que los microorganismos colonicen y luego infecten al neonato. Dispositivos como catéteres vasculares, sondas vesicales y tubos endotraqueales son un puerto de acceso de los microorganismos al interior del cuerpo del neonato. Por medio de estas vías de entrada las bacterias se adhieren a estos artefactos. Especialmente bacterias como la *Pseudomona aeruginosa* y *Estafilococo aureus* forman un biofilm que les ayuda a sobrevivir en dichos artefactos.

Además, la hospitalización prolongada es un factor de riesgo importante para la sepsis tardía ya que los neonatos permanecen mayor tiempo expuestos a bacterias intrahospitalarias y usualmente poseen una variedad de comorbilidades que empeoran su estado de salud ³.

Bizzarro y sus colegas realizaron una comparación con los datos publicados de la base de datos del Hospital de Yale-New Haven, en dos periodos distintos y concluyeron que a través del tiempo hubo un aumento de sepsis por microorganismos comensales, es decir aquellos que están presentes en la piel y la flora intestinal de manera habitual. Ellos atribuyen este incremento al aumento de la estancia hospitalaria de los neonatos en las unidades de cuidados intensivos neonatales así como del uso de dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales y umbilicales ³⁶.

Diagnóstico

Numerosos autores han expresado la dificultad de estudiar a la sepsis neonatal ^{13,14}. *Wynn et al* catalogan al estudio de la sepsis neonatal como un reto para los especialistas debido a: la fisiología dinámica transicional propia de las primeras horas de vida de los neonatos, la cual inclusive es acentuada en prematuros, las limitaciones del volumen de sangre disponible tanto para hemocultivo como para pruebas de laboratorio, los factores de riesgo propios del neonato y las múltiples definiciones que ha adoptado la sepsis neonatal en el transcurso del tiempo y en los distintos trabajos de investigación realizados a nivel mundial ¹⁴

Es por ello, que para el diagnóstico de sepsis neonatal se deben considerar parámetros clínicos y de laboratorio. Esta condición se da cuando hay SIRS en la presencia o como resultado de una infección probada o sospechada. Para que se catalogue como SIRS deben estar presentes al menos dos de los siguientes criterios, siendo uno de ellos alteraciones en la temperatura corporal o en el conteo leucocitario: ^{6,29}

- 1) Temperatura corporal $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- 2) Conteo leucocitario anormal: conteo leucocitario total aumentado o disminuido para la edad o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros.
- 3) Frecuencia respiratoria de más de dos desviaciones estándar sobre el normal para la edad o el requerimiento de ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado a una enfermedad neuromuscular de base o la necesidad de anestesia general.

Para efecto de esta tesis fueron utilizados esos parámetros.

PARÁMETROS CLÍNICOS

La sepsis neonatal presenta signos clínicos y síntomas muy diversos que varían según la etiología de la infección y el paciente. No obstante, esta heterogeneidad de manifestaciones clínicas le otorga mayor dificultad a su diagnóstico. La sintomatología que pueden presentar es la siguiente:

- Rechazo al alimento
- Irritabilidad
- Pobre succión
- Taquipnea
- Taquicardia
- Desaturación
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Hipotermia o hipertermia: la temperatura corporal puede estar elevada, normal o disminuida. Sin embargo, es frecuente encontrar bajas temperaturas con fluctuaciones irregulares en los pretérmino ¹⁷ y en la UCIN la temperatura se ve afectada por el uso de termocunas ³⁵
- Letargia
- Acidosis metabólica
- Distensión abdominal
- Diarrea
- Vómito
- Ileo
- Quejido

- Ictericia
- Crisis convulsivas

PARÁMETROS DE LABORATORIO

HEMOCULTIVOS POSITIVOS

El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30–40%. En el caso que se usaran 3 ml la sensibilidad sube hasta 70–80%. Lamentablemente, en la práctica el volumen inoculado promedio es menor a 0.5 ml, teniendo como consecuencia un menor aislamiento de los patógenos, ya que con ese volumen la sensibilidad disminuye en un 10-40%. Además, los resultados de los cultivos suelen tardar de 48 a 72 horas, situación que retrasa la terapia antibiótica dirigida especializada con el medicamento adecuado. Es por ello que se utiliza antibioticoterapia empírica hasta tener resultados de cultivos y antibiograma.^{7,35,37}

No obstante, el simple aislamiento de bacterias en el hemocultivo no diagnostica la sepsis ya que puede tratarse de bacteriemia asintomática o de gérmenes contaminantes, sobre todo los estafilococos coagulasa negativos que son parte de la flora natural de la piel y mucosas¹³.

Biometría Hemática

La biometría hemáticas comúnmente utilizada en la evaluación de un neonato con sepsis, sin embargo, fluctuaciones en los niveles normales de los

parámetros de laboratorio no se pueden usar para establecer el diagnóstico de sepsis.

Los índices anormales de neutrófilos, como un elevado o disminuido conteo de neutrófilos totales, y un radio elevado de la relación neutrófilos inmaduros/totales (radio I/T), han sido asociados con sepsis neonatal sin llegar a tener un buen valor predictivo positivo.¹⁵

El índice de neutrófilos que ha demostrado tener la mejor sensibilidad para predecir sepsis neonatal es el radio I/T elevado (>2). En combinación con otras pruebas de laboratorio así como marcadores de inflamación pueden ser útiles para un screening inicial.³⁸

Procalcitonina

La procalcitonina es una proteína compuesta por 116 aminoácidos y un precursor de la calcitonina. Además, es un reactante de fase aguda y un biomarcador de sepsis neonatal. Sin embargo, es muy sensible (sensibilidad aproximada de 70%) ya que así como se eleva en infecciones también lo hace en enfermedades autoinmunes, cirugías recientes, vacunación reciente, y cuando se produce una aspiración de meconio.

Las concentraciones de procalcitonina se empiezan a elevar a las 3-4 horas de ser expuestas a endotoxinas y alcanzan su pico máximo a las 6 horas. Su vida media es de 25-30 horas³⁹.

Un meta-análisis⁴⁰ de 16 estudios con un 1959 neonatos evaluados le concede una sensibilidad de 81% y una especificidad de 79%¹⁵.

Este péptido producido por monocitos y hepatocitos en respuesta a inflamación sistémica posee una mejor especificidad que la PCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas ¹⁷.

Proteína C Reactiva (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que se eleva cuando se produce una injuria tisular, infección bacteriana o septicemia. Esta proteína alcanza los picos máximos de elevación a las 48-72 horas de haberse producido la infección bacteriana y sus valores pueden sobrepasar cientos de veces su valor basal ^{41,42}.

Valores normales de PCR en las primeras horas de aparición de la sintomatología tienen un valor predictivo negativo de 99% en las infecciones. Sin embargo, la determinación seriada aumenta su utilidad ya que estudios sugieren una variación fisiológica de sus valores en los primeros días de vida ¹⁵.

Además, la edad gestacional posee influencia en la cinética de esta proteína ya que los pretérmino cursan con valores más bajos y duraciones más cortas de la misma comparados con los neonatos a término saludables. Esta proteína se ve influenciada por factores maternos como ruptura prematura de membranas, fiebre, hipertensión gestacional, y uso de esteroides en la etapa prenatal, lo cual disminuye su utilidad en el diagnóstico de sepsis, especialmente en la sepsis de inicio temprano. ¹⁵

En el caso que los niveles de PCR persistan en valores normales se correlaciona con la ausencia de infección, lo cual puede servir como guía para discontinuar los antibióticos en neonatos sin sepsis, disminuyendo

de esa forma el riesgo de efectos adversos medicamentosos, el costo y la estancia hospitalaria. Sin embargo, los pretérmino tienen valores de PCR basales más bajos y una respuesta de elevación disminuida frente a una infección ^{13,15}.

Citoquinas

En los neonatos con presencia de infecciones se produce una elevación de citoquinas pro-inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF α) y anti-inflamatorias (IL-4 e IL-10). Estas alteraciones ocurren antes que se alteren los demás biomarcadores y que aparezcan los signos y síntomas de sepsis. No obstante, las interleucinas 6 y 8 tienen una limitada función como marcadores clínicos ya que se normalizan en las primeras 24 horas. ^{15,43}

La desventaja de las citoquinas es su elevado costo y falta de disponibilidad de ellas en países en vía de desarrollo.

Albúmina

La albúmina es una proteína que tiene un peso molecular aproximado de 66 kD y está compuesta por 585 aminoácidos. Es parte del 50-60% de las proteínas séricas y del 3% de las proteínas totales corporales ⁴⁴. Además, contribuye al 80% de la presión oncótica plasmática y cuenta con una vida media de dieciséis horas en la circulación.

La síntesis de esta proteína ocurre exclusivamente por los hepatocitos del hígado. Su precursor es la pre-proalbúmina, la cual es también sintetizada en el hígado para convertirse a proalbúmina y luego a albúmina en el aparato de Golgi ⁴⁴.

Inmediatamente es transferida al plasma donde traspasa las paredes de los capilares para distribuirse por el espacio extravascular y retornar luego a la circulación por vía linfática. Esta distribución completa hacia el compartimento extracelular ocurre en un promedio de siete a diez días, bajo condiciones fisiológicas ⁴⁴.

Los niveles séricos de la albúmina son dependientes de la tasa de síntesis, de la cantidad secretada por las células hepáticas, la distribución de los fluidos corporales, y su nivel de degradación y eliminación. Se evidencia entonces, una disminución de los niveles de albúmina en la sangre cuando uno o más de estos procesos se ve alterado ⁴⁵

Las concentraciones neonatales de albúmina varían según la edad gestacional y la edad postnatal. Durante la vida fetal, las concentraciones corresponden alrededor del 30% de los niveles maternos al final del tercer trimestre y poseen un aumento progresivo hasta alcanzar valores maternos en el tercer trimestre del embarazo ⁴⁴.

Esta proteína de bajo peso molecular efectúa funciones importantes en el organismo como lo son el mantenimiento de la presión coloidosmótica, unión y transporte de proteínas, alteraciones de la permeabilidad vascular, inhibición de la función plaquetaria y antitrombosis ⁴⁶.

Hipoalbuminemia y sepsis neonatal

Se conoce como hipoalbuminemia cuando los valores de albúmina sérica son menores a 2.5 g/dL en pacientes menores de 7 meses.⁴⁷ En el estudio de Campos et al, se encontró una disminución estadísticamente significativa de

la albúmina en los pacientes con infecciones bacterianas. Esto se debe a que es una proteína negativa de fase aguda. “Esta respuesta parece ser debida a que la reacción de fase aguda que acompaña a los procesos infecciosos se caracteriza por reducción de la síntesis y consecuentemente de los niveles séricos de proteínas transportadoras producidas por el hígado, como la albúmina y la prealbúmina; igualmente el FNT y la IL-1 son citoquinas producidas en respuesta a estímulos infecciosos e inhiben la expresión del gen de la albúmina; mientras que la IL-6 inhibe la síntesis de proteínas producidas por el hepatocito entre ellas la albúmina y la prealbúmina” ⁽¹⁷⁾.

Otras de las causas que podrían explicar la disminución de esta proteína, es el aumento de su catabolismo en los estados inflamatorios, el servir de sustrato para la síntesis de proteínas de fase aguda y el escape hacia el espacio extravascular, eventos que son comunes en estados sépticos. El comportamiento evidente de la albúmina nos indica como ante la presencia de sepsis sus niveles disminuyen ⁴⁸.

En condiciones fisiológicas, la tasa de escape transcápilar de albúmina ocurre a un 5% por hora, pero en la sepsis esta aumenta significativamente debido a la elevada permeabilidad capilar. ^{49,50}.

Durante estados pro-inflamatorios como lo son la sepsis y el post-operatorio, la causa más importante de disminución de albúmina es debido a un escape capilar, redistribución y un aumento de su catabolismo.

Este fenómeno conlleva el riesgo de causar edema intersticial, pulmonar y cerebral, lo cual implica un aumento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Se reportan datos de estudios en la población neonatal que encuentran una relación entre la hipoalbuminemia y desenlaces negativos

como síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, infecciones e incluso, la muerte ⁴⁴.

De hecho, la permeabilidad capilar puede aumentar hasta 13 veces en el contexto de sepsis resultando en una tasa elevada de escape de albúmina, aumentando el paso de las proteínas del espacio intravascular al extravascular dando como consecuencia hipoalbuminemia en cuestión de horas. Es por esta razón que no se recomienda administrar albúmina como medida terapéutica ya que se filtraría hacia el espacio intersticial exacerbando así el edema.

Al momento, no se han realizado estudios a gran escala en neonatos que evalúe el uso de albúmina en estados sépticos pero sí existen datos reportados en la población adulta. En un estudio realizado en adultos, fueron administrados solución salina al 0.9% o albúmina al 5%, como resultado la albúmina aumentó el volumen plasmático en 122% pero a su vez el espacio intersticial también sufrió un aumento de 102%. Los autores concluyeron que al ocurrir dicho fenómeno, se neutralizaría cualquier beneficio. Debido a que existe evidencia débil y no se recomienda extrapolar datos de la población adulta, no se puede considerar a la albúmina como una medida terapéutica.⁴⁴

Diversos estudios pediátricos han sugerido una asociación entre niveles bajos de albúmina séica y secuelas adversas como la enterocolitis necrotizante y estancias hospitalarias y mortalidad elevadas.⁴⁶

Un estudio retrospectivo con neonatos de muy bajo peso al nacer demostró una relación estadísticamente significativa entre la hipoalbuminemia y la mortalidad. Sin embargo, las mediciones de albúmina no se realizaron a horarios estandarizados, siendo unas realizadas luego de una semana de nacimiento.⁴⁶

En el estudio publicado en el año 2016 por Yang et al ⁵¹, se demostró que la hipoalbuminemia es frecuente en los neonatos con sepsis y se asocian valores bajos de la misma con peores pronósticos, esto lo atribuyen a que los pacientes en estados inflamatorios tienen aumentada la permeabilidad capilar.

ASPECTOS CONCEPTUALES

Sepsis

Situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos, parásitos o virus en el torrente sanguíneo.¹

Sepsis Neonatal

Situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, virus, parásitos y hongos en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) 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 RN de muy bajo peso (RNMBP). El hemocultivo positivo confirma la sepsis, y cuando el hemocultivo es negativo, la condición se considera como sepsis clínica ³.

Sepsis neonatal temprana

Sepsis neonatal que se desarrolla en los primeros 3 días de vida (72 horas) según la literatura Norteamericana. ³⁸

Según la literatura Europea, es aquella sepsis neonatal que se desarrolla en los primeros 7 días de vida. ⁷

Sepsis neonatal tardía

Sepsis neonatal que se desarrolla a partir de los primeros 3 días de vida (72 horas) según la literatura Norteamericana.³⁸

Según la literatura Europea, es aquella sepsis neonatal que se desarrolla luego de los primeros 7 días de vida.⁷

2.1 MARCO LEGAL

El Capítulo 1 del Derecho a la Salud y su protección se establece lo siguiente:” Art. 1.- *La salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Es un derecho humano inalienable indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado; y, el resultado de un proceso colectivo de interacción donde Estado, sociedad, familia e individuos convergen para la construcción de ambientes, entornos y estilos de vida saludables”.*

De acuerdo con la Ley Orgánica de la Salud en el Capítulo III sobre Derechos y Deberes de las personas y del Estado en relación con la Salud, establece: Art 7.- Toda persona, sin discriminación por motivo alguno tiene en relación a la salud, los siguientes derechos:

a) *Acceso universal, equitativo, permanente, oportuno y de calidad a todas las acciones y servicios de salud;*

b) *Acceso gratuito a los programas y acciones de salud pública, dando atención preferente en los servicios de salud públicos y privados, a los grupos vulnerables determinados en la Constitución Política de la República*⁵².

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional analítico, no experimental, transversal, retrospectivo con enfoque cuantitativo.

3.1.2 ALCANCE

El alcance de la investigación fue descriptivo, es decir, se identificó y analizó la relación entre las variables a estudiar para conocer el comportamiento de las mismas para sustentar o negar la hipótesis establecida. El estudio fue dirigido a la población de neonatos entre 0-28 días de edad en el área de terapia intensiva neonatal en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde hospitalizados durante el año 2016.

3.1.3 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La investigación se desarrolló en el área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Dr Roberto Gilbert Elizalde, de la ciudad de Guayaquil, ubicada en la provincia del Guayas, en la ciudadela Atarazana, Av. Roberto Gilbert y Nicasio Safadi.

3.2 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN:

La investigación se llevó a cabo durante el periodo de septiembre del 2017 a diciembre del 2017 con datos del año 2016.

3.2.1 RECURSOS EMPLEADOS

- Humanos

- Autora de la tesis.
- Tutora de la tesis.
- Revisores encargados.
- Físicos
 - Equipos y materiales de oficina (computadora, hojas de papel bond tamaño A4, bolígrafo)
- Económicos
 - \$200

Conceptualización y Operacionalización de las Variables.

1. Variables relacionadas con las características de la población:
 - Edad
 - Sexo
 - Peso al nacimiento
 - Edad gestacional
2. Variables relacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal:
 - Motivo de consulta
 - Parámetros de laboratorio: (leucocitos, Procalcitonina, Proteína C reactiva, plaquetas, albúmina)
 - Etiología
 - Clasificación de sepsis: temprana o tardía
3. Otras variables:
 - Hipoalbuminemia
 - Estancia hospitalaria
 - Mortalidad (Variable dependiente)

Matriz de Operacionalización de Variables:

Variable	Definición	Indicador	Nivel de medición
Sexo	Carácter o cualidad biológica que distingue al femenino con el masculino.	Masculino	Nominal
		Femenino	
Edad gestacional	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento de un bebé, durante el cual el feto crece y se desarrolla dentro del útero de la madre.	Pretérmino: <37 semanas de gestación	Ordinal
		Término: 37-42 semanas de gestación	
		Post término: > 42 semanas de gestación	
Peso al nacer	Peso en gramos del neonato al momento del nacimiento.	Extremadamente bajo peso al nacimiento (EBPN): < 1,000 g	Ordinal
		Muy bajo peso al nacimiento (MBPN): 1,000 g -1,499 g	
		Bajo peso al nacimiento (BPN): 1,500 g - 2,499 g	
		Peso adecuado al nacimiento(PAN): 2,500 g – 4,000 g	
		Alto peso al nacimiento (APN): >4,000 g	
Tipo de sepsis		Temprana: 0-72 horas	Nominal

	Clasificación de la sepsis según su tiempo de inicio	Tardía: 72>horas	
Hipoalbuminemia	Concentración de albúmina por debajo de los rangos referenciales	Presencia: <2,5 g/dL	Ordinal
		Ausencia: >2,5 g/dL	
Estancia hospitalaria	Tiempo de permanencia internado en el hospital	0-7 días	Ordinal
		8-14 días	
		15-21 días	
		22-28 días	
		>28 días	
Mortalidad (Defunción)	Característica de la existencia; lo opuesto a la vida.	Sí	Nominal
		No	
Edad al diagnóstico	Número de días de vida del paciente al momento de ser diagnosticado	0-7 días	Ordinal
		8-14 días	
		15-21 días	
		22-28 días	
		Bacteriana	Nominal

Etiología	Estudio de la causalidad de la enfermedad	Viral	
		Parasitaria	
		Fúngica	
		Sin aislamiento microbiológico	
Leucocitos	Células responsables de las defensas del sistema inmunológico contra las agresiones externas, como las bacterias o virus infecciosos.	Al nacer: Normal: 9.000-30.000 / mm ³ Leucocitosis: >30.000 / mm ³ Leucopenia: <9.000 / mm ³	Ordinal
		A los 7 días de nacimiento: Normal: 5.000-21.000 / mm ³ Leucocitosis: >21.000 / mm ³ Leucopenia: <5.000 / mm ³	
		A los 14 días de nacimiento: Normal: 5.000-20.000 / mm ³ Leucocitosis: >20.000 / mm ³ Leucopenia: <5.000 / mm ³	
Plaquetas	Células sanguíneas que participan en la formación de coágulos sanguíneos y reparación de vasos sanguíneos dañados.	Normal: 150.000 – 450.000/mm ³	Ordinal
		Trombocitosis: >450.000/mm ³	
		Trombocitopenia: <150.000/mm ³	

Procalcitonina	La procalcitonina es un aminoácido que durante una inflamación sistémica severa (infección) es secretado en grandes cantidades por muchos tejidos.	Hasta las 12 horas de nacido: Normal <8 ng/ml	Ordinal
		Hasta las 30 horas de nacido: Normal <21 ng/ml	
		Hasta las 42 horas de nacido: Normal <8 ng/ml	
		Hasta las 48 horas de nacido: Normal <2 ng/dl	
Proteína C Reactiva	Reactante de fase aguda más sensibles para inflamación. Su elevación no es específica y puede ser útil para detectar procesos inflamatorios sistémicos.	Riesgo bajo: <1,0 mg/L	Ordinal
		Riesgo intermedio: 1,0 - 3,0 mg/L	
		Riesgo alto: > 3,0 mg/L	
Motivo de consulta	Manifestación clínica por la cual el neonato acude al hospital	Dificultad respiratoria	Nominal
		Fiebre	
		Irritabilidad	
		Rechazo a la succión	
		Hipotermia	
		Cianosis	
		Ictericia	
		Convulsiones	
		Síntomas digestivos	
Otros			

3.1 Población y muestra, criterios de inclusión, criterios de exclusión.

Universo: Neonatos con diagnóstico de sepsis hospitalizados en la UCIN del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde año 2016.

Muestra: La muestra quedó constituida por los neonatos de la UCIN del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde ingresados en el periodo de enero a diciembre del año 2016 con diagnóstico de sepsis que cumplieron los criterios de inclusión, y no correspondían a ningún criterio de exclusión. La técnica de muestreo empleada fue el muestreo aleatorio simple.

Para el cálculo del tamaño de la muestra de la población se utilizó la siguiente fórmula con un porcentaje de error del 5% y un nivel de confianza de 95%:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Se obtuvo 295 pacientes que ingresaron al estudio.

Criterios de inclusión:

- a. Neonatos con diagnóstico de sepsis hospitalizados en UCIN
- b. Datos clínicos y de laboratorio completos

Criterios de exclusión:

- a. Insuficiencia hepática
- b. Síndrome nefrótico
- c. Administración de hemoderivados
- d. Quemaduras
- e. Falla cardíaca
- f. Malformaciones congénitas

3.2 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.

Se elaboró una ficha clínica, para la obtención de la información de los pacientes. Dicha información se obtuvo de la base de datos del hospital previa autorización del jefe del departamento de docencia.

Los datos fueron almacenados en una base de datos de Excel, protegiendo siempre la identidad del paciente utilizando códigos, y luego fueron procesados con el Software estadístico IBM SPSS versión 21 con el debido análisis estadístico con frecuencias, porcentajes, chi cuadrado (valor p) y como medida de asociación odds ratio.

3.3 Aspectos éticos

La presente investigación cuenta con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital de Niños Dr Roberto Gilbert Elizalde. Se obtuvo autorización del jefe de docencia (ANEXO #2). Se protegió los datos personales obtenidos de las historias clínicas con códigos numéricos para mantener la privacidad de los pacientes. No se requirió consentimiento

informado debido a que en el presente estudio no hubo intervención alguna a los pacientes ya que sólo se recabó información de las historias clínicas.

Estadística usada

Se tabularon y organizaron los datos en una tabla de Microsoft Excel. Luego de organizar los datos se analizaron por medio de estadística descriptiva e inferencial. Se exploró la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas generando histogramas y usando el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una $p > 0,05$ según dicho test y mediante una evaluación visual de los histogramas.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente.

Se calcularon las odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC) para los factores de riesgo independientes para mortalidad. Las OR se ajustaron para los factores de riesgo relacionados con el paciente. Se determinó como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 21 (2012) y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el año 2016 hubo en total 1250 casos de sepsis neonatal de los cuales 295 casos fueron seleccionados para la muestra de este estudio.

Características generales de la población de estudio

Las principales características de los neonatos incluidos en este estudio se observan en la Tabla 1.

Un total de 167 (56,6%) pacientes del estudio fueron varones, mientras que las mujeres fueron 128 (43,4%). De los 295 pacientes, 152 (51,5%) de los neonatos eran pretérmino y la edad al diagnóstico de sepsis más frecuente fue entre los 0 y 7 días (82,7%).

El número de casos de sepsis temprana fue de 234 (79,3%) y la tardía 61 (20,7%). Respecto a las etiologías encontradas, la sepsis bacteriana fue más frecuente con el 48,8% de los casos, seguida de la sepsis sin aislamiento microbiológico encontrada en 135 pacientes (45,8%), fúngica 13 (4,4%), viral 2 (0,7%) y parasitaria 1 (0,3%).

La estancia hospitalaria fue mayor a 28 días en el 40% de los pacientes y en menor porcentaje menor a 7 días en el 7,8%.

Tabla 2. Características principales de los pacientes con sepsis neonatal

Características demográficas principales		N=295
Sexo, n (%)	Masculino	167 (56,6)
	Femenino	128 (43,4)
Edad gestacional, n (%)	Pretérmino	152 (51,5)
	Término	142 (48,1)
	Postérmino	1 (0,3)
Edad al diagnóstico, n (%)	0 - 7 días	244 (82,7)
	8 - 14 días	25 (8,5)
	15 - 21 días	16 (5,4)
	22 - 28 días	10 (3,4)
Peso al nacimiento, n (%)	Extremadamente bajo peso al nacimiento (< 1000 g)	30 (10,2)
	Muy bajo peso al nacimiento (1,000 g - 1,499 g)	66 (22,4)
	Bajo peso al nacimiento (1,500 - 2,499 g)	74 (25,1)
	Peso adecuado al nacimiento (2,500 - 4,000 g)	120 (40,7)
	Alto peso al nacimiento (>4,000 g)	5 (1,7)
Tipo de sepsis, n (%)	Temprana	234 (79,3)
	Tardía	61 (20,7)
Etiología, n (%)	Bacteriana	144 (48,8)
	Viral	2 (0,7)
	Parasitaria	1 (0,3)
	Fúngica	13 (4,4)
	Sin aislamiento microbiológico	135 (45,8)
Estancia Hospitalaria, n (%)	0 - 7 días	23 (7,8)
	8 -14 días	63 (21,4)
	15 -21 días	51 (17,3)
	22 - 28 días	40 (13,6)
	> 28 días	118 (40)
Mortalidad, n (%)	Fallece	94 (31,9)
	Sobrevive	201 (68,1)

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

Tabla 3. Características de laboratorio principales de los 295 pacientes con sepsis neonatal

Características principales de laboratorio		N=295
Albúmina (g/dl), media ± DE		3,2 ± 0,7
Hipoalbuminemia, n (%)	Presencia	60 (20,3)
	Ausencia	235 (79,7)
Procalcitonina (ng/ml), media ± DE		9,2 ± 17,8
PCR (mg/dl), media ± DE		2,42 ± 4,97
Leucocitos, n (%)	Normal	143 (48,5)
	Leucopenia	66 (22,4)
	Leucocitosis	86 (29,2)
Plaquetas, n (%)	Normal	203 (68,8)
	Trombocitopenia	70 (23,7)
	Trombocitosis	22 (7,5)

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

El valor de albúmina promedio en los neonatos con sepsis neonatal fue de 3,2 ± 0,7 g/dl. Sin embargo, el total de pacientes con hipoalbuminemia fue de 60 casos de 295, lo que representa el 20,3%. Un gran porcentaje de los pacientes no presentó ningún tipo de alteración leucocitaria o plaquetaria (48,5% y 68,8% respectivamente).

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de los motivos de consulta reportados en las historias clínicas de los pacientes con sepsis neonatal.

Motivo de Consulta	Frecuencia	Porcentaje
Dificultad Respiratoria	191	64,7%
Fiebre	27	9,2%
Irritabilidad	8	2,7%
Rechazo a la succión	3	1,0%
Hipotermia	4	1,4%
Cianosis	9	3,1%
Ictericia	23	7,8%
Convulsiones	4	1,4%
Síntomas digestivos*	19	6,5%
Otros**	7	2,3%

*Síntomas digestivos: diarrea, vómitos, distensión abdominal

**Otros incluye: onfalitis, hematuria, intervención quirúrgica

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

Con frecuencia, los neonatos con sepsis neonatal se presentan con dificultad respiratoria 191 (64,7%) y fiebre 27 (9,2%), sin embargo, existe una amplia manifestación de signos y síntomas variados que suelen ser inespecíficos.

Mortalidad
■ Sobrevive
■ Fallece

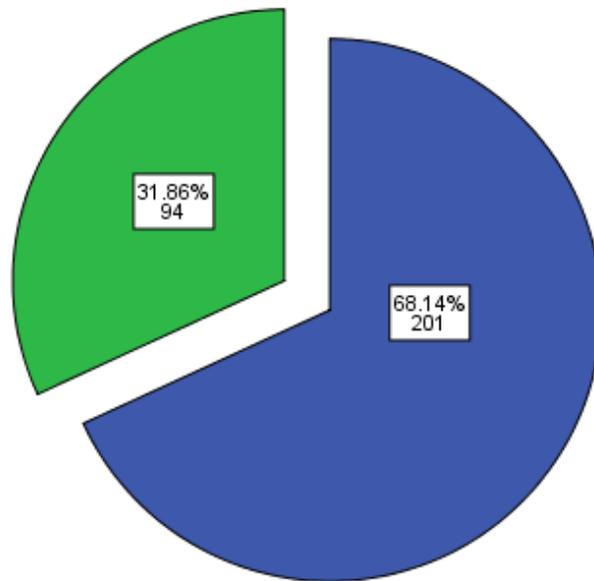


Gráfico 1. Gráfico de pastel que demuestra la frecuencia y porcentaje de pacientes en cuanto a la mortalidad.

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

El gráfico 1 muestra que 94 de los 295 neonatos (31,68%) de pacientes con sepsis neonatal fallecieron durante el periodo del estudio.

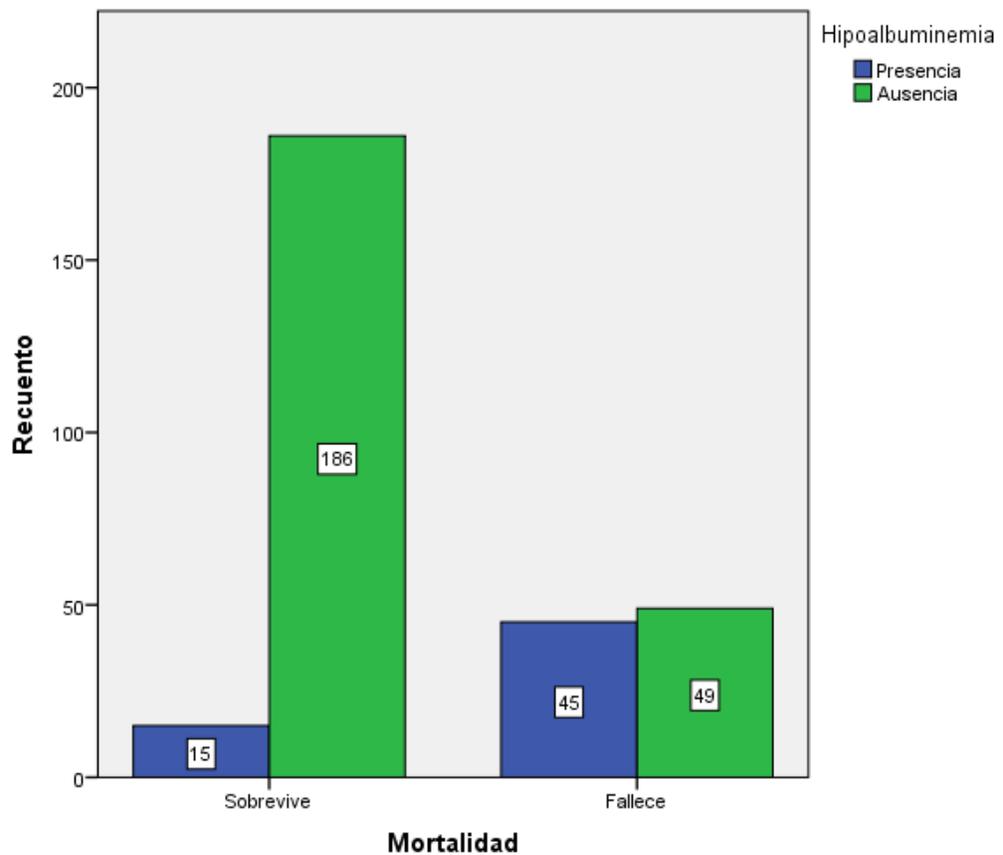


Gráfico 2. Gráfico de barras con frecuencia de hipoalbuminemia en neonatos fallecidos y no fallecidos.

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

Respecto a los pacientes que sobrevivieron, sólo 15 presentaron hipoalbuminemia, el resto (186) tenían los niveles de albúmina sérica dentro de los rangos normales. En contraste, en el grupo de pacientes que fallecieron, 45 presentaron niveles bajos de albúmina sérica y 49 niveles normales.

Tabla 4. Diferencia de la distribución entre las variables en función de la mortalidad.

Características		Mortalidad		Valor p
		Sobrevive (n=201)	Fallece (n= 94)	
Sexo, n (%)	Masculino	113 (56,2)	54 (57,4)	0,843
	Femenino	88 (43,8)	40 (42,6)	
Edad gestacional, n (%)	Pretérmino	93 (46,3)	59 (62,8)	0,014*
	Término	107 (53,2)	35 (37,2)	
	Postérmino	1 (0,5)	0	
Edad al diagnóstico, n (%)	0 - 7 días	166 (82,6)	78 (83)	0,565
	8 - 14 días	18 (9)	7 (7,4)	
	15 - 21 días	12 (6)	4 (4,3)	
	22 - 28 días	5 (2,5)	5 (5,3)	
Peso al nacimiento, n (%)	Extremadamente bajo peso al nacimiento (< 1000 g)	9 (4,5)	21 (22,3)	<0,001*
	Muy bajo peso al nacimiento (1,000 g - 1,499 g)	42 (20,9)	24 (25,5)	
	Bajo peso al nacimiento (1,500 - 2,499 g)	49 (24,4)	25 (26,6)	
	Peso adecuado al nacimiento (2,500 – 4,000 g)	96 (47,8)	24 (25,5)	
	Alto peso al nacimiento (>4,000 g)	5 (2,5)	0	
Tipo de sepsis, n (%)	Temprana	159 (79,1)	75 (79,8)	0,893
	Tardía	42 (20,9)	19 (20,2)	
Etiología, n (%)	Bacteriana	96 (47,8)	48 (51,1)	0,020*
	Viral	2 (1)	0	
	Parasitaria	1 (0,5)	0	
	Fúngica	4 (2)	9 (9,6)	
	Clínica	98 (48,8)	37 (39,4)	
Estancia Hospitalaria, n (%)	0 - 7 días	13 (6,5)	10 (10,6)	0,005*
	8 -14 días	53 (26,4)	10 (10,6)	
	15 -21 días	38 (18,9)	13 (13,8)	
	22 - 28 días	28 (13,9)	12 (12,8)	
	> 28 días	69 (34,3)	49 (52,1)	

* Valor p significativo (<0,05).

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

La distribución de las características de los pacientes en cuanto a la mortalidad se observa en la Tabla 4, que indica que el 62,8% de los pacientes que fallece son prétermino para la edad gestacional (valor $p = 0,014$); 51,1% tuvieron sepsis de etiología bacteriana (valor $p = 0,020$). Además, en cuanto a los días de hospitalización, el 52,1% de pacientes que fallecieron estuvieron hospitalizados por más de 28 días, en contraste con el 34,1% que sobrevivieron y tuvieron el mismo tiempo de estancia hospitalaria.

Tabla 5. Variables predictivas de mortalidad con OR no ajustados y ajustados para todas las variables del modelo.

Variables independientes	OR no ajustado (IC 95% [valor p])	OR ajustado	I.C. 95% para OR		valor p
			Inferior	Superior	
Hipoalbuminemia	11,39 (5,86-22,12 [$<0,001$])*	14,49	6,47	32,48	$<0,001$ *
Procalcitonina †	1,01 (0,99-1,02 [0,309])	0,98	0,96	1,00	0,047
PCR †	1,14 (1,07-1,21 [$<0,001$])*	1,16	1,08	1,26	$<0,001$ *
Estancia hospitalaria > 28 días*	0,92 (0,36 – 2,28 [0,923])	0,28	0,07	1,03	0,056
Peso al diagnóstico ‡	0,48 (0,35 – 0,65 [$<0,001$])*	0,37	0,23	0,59	$<0,001$ *
Dificultad respiratoria	1,79 (1,04 – 3,06 [0,034])*	1,24	0,54	2,85	0,606
Fiebre	4,11 (1,20 – 14,02 [0,024])*	1,22	0,04	1,28	0,091

*Referencia 0 a 7 días.
† Probabilidad de fallecer por cada unidad de aumento en la variable independiente.
‡ Probabilidad de fallecer por cada unidad de decremento en la variable independiente.

* Valor p significativo ($<0,05$).

Elaborado por: María Fernanda López Jurado

Fuente: Departamento de Estadística HRGE

La tabla 5 nos describe la relación que existe entre las variables con la mortalidad. Cuando existe hipoalbuminemia, hay 11 veces más riesgo de fallecer que cuando no la hay ($p <0,001$, $OR=11,39$ $IC=95\%$). A su vez, mientras más elevado sea el valor de la PCR habrá 1,14 de veces más probabilidad de fallecer en los pacientes con sepsis ($p <0,001$, $OR=1,14$ $IC=95\%$). El peso al momento del diagnóstico de sepsis también influye en el

pronóstico ya que por cada unidad de decremento de esta variable habrá 0,48 veces más riesgo de fallecimiento. ($p < 0,001$, $OR=0,48$ $IC=95\%$).

Discusión

El presente estudio describe a los pacientes ingresados por sepsis en la UCIN del Hospital Dr. Roberto Gilbert en el periodo de un año y los valores de albúmina sérica como predictores de mortalidad.

La población de este estudio fue predominantemente de sexo masculino y en su mayoría pretérmino, datos similares a los del estudio de Sohn et al en el cuál la mayoría de neonatos fueron de sexo masculino⁵³.

La sepsis neonatal es la complicación más común en los pacientes prematuros ingresados en la UCIN. De manera similar al presente trabajo, el estudio de cohorte prospectivo sueco por Ohlin et al., determinó que el 66% de los pacientes extremadamente prematuros tienen un riesgo elevado de sepsis neonatal⁵⁴.

En cuanto al tipo de sepsis, la gran mayoría de pacientes de este estudio presentaron sepsis temprana, lo cual difiere sustancialmente de la población americana. De acuerdo a Mukhopadhyay & Poupolo, debido a los avances en los cuidados obstétricos y neonatales, la incidencia de sepsis temprana ha disminuido en Estados Unidos a 0.3 – 0.4 casos por nacidos vivos, 10 veces menos en los últimos 20 años⁵⁵.

La manifestación clínica más frecuente de los pacientes ingresados a la UCIN con sospecha diagnóstica de sepsis de esta muestra fue la dificultad respiratoria, lo cual es similar a otros estudios en la población americana y asiática.

De manera similar, en el estudio de Morris et al. el 81% de los pacientes tuvieron la misma manifestación clínica, debido a que la neumonía es la etiología y enfermedad subyacente más común asociada a la sepsis. Además,

otro síntoma común es la fiebre, a pesar de que puede estar ausente en neonatos pretérmino o con muy bajo peso al nacer probablemente por inmadurez del sistema inmune⁴⁶.

Un estudio prospectivo realizado por Shehab El Din⁵⁶ en el 2015, demostró que los 304 pacientes incluidos, 142 tuvieron como principal manifestación clínica la dificultad respiratoria, seguida de alteraciones en la temperatura corporal, convulsiones e hipoglicemia.

En cuanto al comportamiento de los valores de albúmina, estudios realizados en la población americana e hindú reportan valores séricos similares, principalmente al momento de admisión en la UCI pediátrica.

Un estudio por Tiwari et al en 2014, reveló que la incidencia de hipoalbuminemia fue del 21% al momento de la admisión, y que era inversamente proporcional al tiempo de estancia en terapia intensiva ⁵⁷.

En cuanto a la relación de la hipoalbuminemia en pacientes con sepsis neonatal y la estancia hospitalaria, este estudio demuestra resultados similares al estudio de Horowitz et al en el cual la estancia promedio en los pacientes con hipoalbuminemia fue de 17.1 días²⁵.

El tiempo de estancia hospitalaria en el grupo sin hipoalbuminemia fue menor que la del grupo con albúmina sérica baja. Los neonatos con niveles de albúmina normales presentaron una inmunidad mayor y a su vez menor riesgo de contraer más comorbilidades que alarguen el tiempo de estancia hospitalaria.

En el estudio de Kittisakmontri et al ⁵⁸ de pacientes ingresados a la UCI pediátrica demostró una mayor incidencia de hipoalbuminemia (84,2%) en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron (51,8%).

Limitaciones

El presente estudio se vio enfrentado a algunas limitaciones dentro de las cuales se destacan las siguientes: la medición de albumina sérica no es considerado un examen de rutina, por ende no a todos los neonatos se les realiza medición.

Como está escrito en la literatura, no todos los diagnósticos de sepsis pudieron ser confirmados por hemocultivos, en algunos cultivos no se logró aislar al germen causante de la infección, lo cual nos dificultó utilizarlo como el “gold estándar”.

Uno de los motivos que dificultaron el aislamiento del microorganismo es que un gran porcentaje de los pacientes que venían trasladados a este hospital desde otras provincias del país llegaban con antibióticoterapia profiláctica para prevenir la proliferación de infecciones y sus complicaciones, especialmente en neonatos prematuros, de bajo peso o con factores de riesgo maternos importantes. Habiendo recibido ya tratamiento empírico dificulta la detección del agente patógeno.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La sepsis neonatal, sea temprana o tardía afecta a los neonatos de todo peso y edad gestacional.

Siendo la sepsis temprana la más común y los neonatos de menor edad gestacional los más afectados.

La hipótesis del estudio fue confirmada, al ser la hipoalbuminemia una variable estadísticamente significativa para la predicción de mortalidad en sepsis neonatal ($p < 0,001^*$).

La frecuencia de mortalidad en neonatos con sepsis es de 31,86%.

La frecuencia de hipoalbuminemia en neonatos fallecidos por sepsis es de 47,9%

Tener niveles de albúmina normales es más común en los pacientes con mayor sobrevida.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fue dificultad respiratoria.

Recomendaciones

La sepsis neonatal es una patología seria que puede acabar con la vida de los pacientes y lo ideal es realizar un diagnóstico y pronóstico precoz. Es por eso que, de acuerdo a los resultados de este estudio, se sugiere la medición de la albúmina sérica en los neonatos con sepsis ya que el valor obtenido nos indica si existen mayores probabilidades de fallecer. No obstante, se recomienda que se realicen estudios a mayor escala, multicéntricos para comparar puntos de corte y ver la posibilidad de reproducir este estudio con el fin de validar sus resultados.

De igual manera, se recomiendan mayores estudios epidemiológicos y de caracterización de sepsis neonatal en cada institución de salud y región del país para la correcta identificación de los gérmenes causales en los distintos tipos de infecciones neonatales. Estos datos epidemiológicos podrán aportar con información valiosa para la creación de guías locales y protocolos según los patrones microbiológicos y de resistencia antimicrobiana en cada centro hospitalario.

Además, se debe apoyar al Ministerio de Salud Pública en sus campañas de bienestar materno-infantil para disminuir las infecciones en las mujeres durante el embarazo.

Implementar campañas como la “Sepsis Awareness Campaign”⁵⁹ de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para educar y concientizar a la población de lo peligrosa que es la sepsis, especialmente en el periodo neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. B. Fernández Colomer, J. López Sastre, G. D. Coto Cotallo, A. Ramos Aparicio, A. Ibáñez Fernández. Sepsis del recién nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología [Internet]. 2008; Disponible en: <https://www.se-neonatal.es/Portals/0/Articulos/21.pdf>
2. Wynn JL. Defining Neonatal Sepsis. *Curr Opin Pediatr*. abril de 2016;28(2):135–40.
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sepsis Neonatal. Guía de Práctica Clínica [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/>
4. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. febrero de 2016;17(2):e50-57.
5. UN Inter-agency Group. Levels and trends in Child Mortality. World Health Organization; 2017.
6. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. julio de 2014;15(6):523–8.
7. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2014;31(2):358–63.
8. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. marzo de 2003;237(3):319–34.

9. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. junio de 2010;25(2):276–81.
10. Álvarez D. Hipoalbuminemia como factor predictivo de mortalidad en sepsis y choque séptico por clínica, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. [Guatemala]: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2013.
11. LIBNY BETSABETH MORE HUAMÁN. HIPOALBUMINEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CRÍTICOS DEL HOSPITAL REGIONAL CAYETANO HEREDIA - PIURA. PERÍODO 2009 - 2013. [Piura, Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2014.
12. Torer B, Hanta D, Yapakci E, Gokmen Z, Parlakgumus A, Gulcan H, et al. Association of Serum Albumin Level and Mortality in Premature Infants. *J Clin Lab Anal*. noviembre de 2016;30(6):867–72.
13. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. el 1 de enero de 2014;5(1):170–8.
14. Wynn JL, Guthrie SO, Wong HR, Lahni P, Ungaro R, Lopez MC, et al. Postnatal Age Is a Critical Determinant of the Neonatal Host Response to Sepsis. *Mol Med*. 2015;21(1):496–504.
15. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin*. 2013;60(2):367–89.
16. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics* [Internet]. el 26 de abril de 2010; Disponible en:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2010/04/26/peds.2009-3301.abstract>

17. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* agosto de 2016;57(4):265–73.
18. Tania Soledad Licon Rivera, German Edgardo Fajardo Dubón, Rubén Arturo Ferrera García, Ariana Grissel Fernández Orellana. Características Epidemiológicas y Clínicas de Neonatos con Sepsis Temprana. *Int J Med Surg Sci.* 2016;3(3):903–8.
19. UNICEF. The neonatal period is the most vulnerable time for a child. febrero de 2018; Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/#>
20. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mayo de 2005;90(3):F220–4.
21. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AKM. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* junio de 2010;37(2):501–23.
22. Bejarano D. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros y su asociación con factores de riesgo identificados en el servicio de neonatología del hospital IESS Ibarra 2014. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2016.
23. Gentile LF, Nacionales DC, Lopez MC, Vanzant E, Cuenca A, Cuenca AG, et al. Protective Immunity and Defects in the Neonatal and Elderly Immune Response to Sepsis. *J Immunol.* el 21 de marzo de 2014;192(7):3156.

24. Alcalde C, Diego J. Características clínicas de la sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2015. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado el 3 de octubre de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4679>
25. Ira Horowitz, Kenneth Tai. Hypoalbuminemia in critically ill children. Arch Pediatr Adolesc Med. el 1 de noviembre de 2007;161(11):1048–52.
26. Ryan Roderick Ramírez Rojas. Sepsis Neonatal en Recién Nacidos en HLBM período 2014. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad de Guayaquil;
27. Mariana de Jesús Jara Zúñiga. Valor predictivo del score de sepsis en la sospecha de sepsis neonatal. Hospital General docente de Riobamba. 2010. [Riobamba, Ecuador]; 2010.
28. Jacobs L, Wong HR. Emerging infection and sepsis biomarkers: will they change current therapies? Expert Rev Anti Infect Ther. el 2 de octubre de 2016;14(10):929–41.
29. Du Pont-Thibodeau G, Joyal J-S, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. F1000Prime Rep. 2014;6:67.
30. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence. el 1 de enero de 2014;5(1):4–11.
31. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. Early Hum Dev. mayo de 2012;88(Suppl 2):S69–74.
32. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clin Microbiol Rev. el 1 de enero de 2014;27(1):21–47.

33. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* [Internet]. el 29 de noviembre de 2016; Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/11/25/peds.2016-2013.abstract>
34. Gupta N, Richter R, Robert S, Kong M. Viral Sepsis in Children. *Front Pediatr*. 2018;6:252.
35. Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K, Hageman J. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. *NeoReviews*. el 1 de junio de 2013;14(6):e294.
36. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. septiembre de 2005;116(3):595–602.
37. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics* [Internet]. el 19 de septiembre de 2017; Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/09/17/peds.2017-0044.abstract>
38. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* [Internet]. el 30 de abril de 2012; Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/04/25/peds.2012-0541.abstract>
39. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: A Reliable Marker for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(2):777–82.

40. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* mayo de 2011;37(5):747–62.
41. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* el 12 de mayo de 2011;412(11–12):1053–9.
42. Gao L, Liu X, Zhang D, Xu F, Chen Q, Hong Y, et al. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6. *Exp Ther Med.* junio de 2017;13(6):3479–83.
43. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence.* el 1 de enero de 2014;5(1):170–8.
44. Shalish W, Olivier F, Aly H, Sant'Anna G. Uses and misuses of albumin during resuscitation and in the neonatal intensive care unit. 2017.
45. Delgado AF, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Vaz FAC. Hospital Malnutrition and Inflammatory Response in Critically Ill Children and Adolescents Admitted to a Tertiary Intensive Care Unit. *Clin Sao Paulo Braz.* junio de 2008;63(3):357–62.
46. Morris I, McCallion N, El-Khuffash A, Molloy EJ. Serum albumin and mortality in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* julio de 2008;93(4):F310-312.
47. Meites S, Buffone G. Lab Values. En: *Pediatric Clinical Chemistry: Reference Values.* 3rd ed.

48. Miño S, Campos. Meeting the demands of critical illness in children: the importance of nutrition in pediatric intensive care*. *Pediatric Critical Care Medicine*. septiembre de 2014;15(7):667-8.
49. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* [Internet]. 1985;1. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91447-3)
50. Ballmer P. Causes and mechanisms of hypoalbuminemia. Vol. 20. 2001. 271 p.
51. Yang C, Liu Z, Tian M, Xu P, Li B, Yang Q, et al. Relationship Between Serum Albumin Levels and Infections in Newborn Late Preterm Infants. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. el 9 de enero de 2016;22:92–8.
52. Congreso Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Salud [Internet]. Disponible en: <http://esilecdata.s3.amazonaws.com/Comunidad/Leyes/LEY%20ORGANICA%20DE%20SALUD%20Reformado%20el%2012-ABR-2017.PDF>
53. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. el 10 de junio de 2017;139(6):821–7.
54. Ohlin A, Björkman L, Serenius F, Schollin J, Källén K. Sepsis as a risk factor for neonatal morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. noviembre de 2015;104(11):1070–6.
55. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol*. diciembre de 2012;36(6):408–15.

56. Shehab El-Din E, El-Sokkary M, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *BioMed Res Int.* el 7 de julio de 2015;2015:1–11.
57. Tiwari LK, Singhi S, Jayashree M, Baranwal AK, Bansal A. Hypoalbuminemia in critically sick children. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* septiembre de 2014;18(9):565–9.
58. Kittisakmontri K, Reungrongrat S, Lao-Araya M. Hypoalbuminaemia at admission predicts the poor outcomes in critically ill children. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(3):158–61.
59. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med.* el 3 de agosto de 2017;377(5):414–7.

ANEXOS

Anexo#1

FICHA RECOLECTORA DE DATOS

Código del paciente:

Sexo: Masculino () Femenino ()

Edad gestacional: pretérmino () término () post-término ()

Edad al momento del diagnóstico: 0-7 días () 8-14 días () 15-21 días () 22-28 días ()

Peso al nacimiento:

Extremadamente bajo peso al nacimiento (EBPN) < 1,000 g ()

Muy bajo peso al nacimiento (MBPN): 1,000 g -1,499 g ()

Bajo peso al nacimiento (BPN): 1,500 g - 2,499 g ()

Peso adecuado al nacimiento (PAN): 2,500 g – 4,000 g ()

Alto peso al nacimiento (APN): >4,000 g ()

Tipo de Sepsis: Temprana () Tardía ()

Etiología: bacteriana () viral () parasitaria () fúngica () sin aislamiento microbiológico ()

Motivo de consulta: _____

Concentración de albúmina sérica: _____ g/dL

Hipoalbuminemia: Presencia () Ausencia()

Valor de leucocitos en sangre: _____ / mm³

Valor de plaquetas en sangre: _____ / mm³

Valor de procalcitonina: _____ ng/ml

Valor de proteína C reactiva: _____ mg/L

Estancia hospitalaria: 0-7 días () 8-14 días () 15-21 días () 22-28 días () >28 días ()

Defunción: sí () no ()

Anexo#2 Carta de aceptación del hospital

Hospital de Niños
Dr. Roberto Gilbert E.
SECRETARIA DE DOCENCIA
RECIBIDO

28 MAR 2017

DIAS: 12
HORAS: 12h12

Guayaquil, 24 de Marzo de 2017

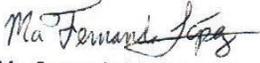
Señor Doctor
Luis Barrezueta
JEFE DE DOCENCIA DE HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE

De mis consideraciones,

Yo, María Fernanda López Jurado, estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), con número de cédula 0917337446, solicito amablemente se me permita realizar el proyecto de tesis en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, bajo la tutela de la Dra. Alicia Negrete. El tema de tesis es "Hipoalbuminemia como factor predictivo de mortalidad en sepsis neonatal en la UCIN del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde". El método que se usará es recabar información a través de las historias clínicas desde Enero de 2016 hasta Diciembre de 2016; de estos datos se analizará la tasa de mortalidad de los neonatos con sepsis e hipoalbuminemia, así como el tiempo de estancia hospitalaria de dichos pacientes y algunas variables como su peso y edad.

Agradezco de antemano la importancia dada al presente documento.

Atentamente,


Ma. Fernanda López Jurado
Estudiante de Medicina (UEES)


Dra. Alicia Negrete Argenzio
Pediatra Tratante – Sala C2

Hospital Dr. Vique, Dr. Roberto Gilbert E.

Autorgado
Dr. Luis Barrezueta Santos
JEFE DE DOCENCIA E INVESTIGACION
28 03 17

Anexo#3 Cronograma de Actividades

Actividades	2017											2018										
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	
Elaboración de la ficha técnica	■																					
Revisión y aprobación de tema y ficha técnica por comité		■																				
Elaboración de Anteproyecto			■	■																		
Entrega de Anteproyecto				■																		
Ajustes Anteproyecto					■	■	■															
Aprobación del Anteproyecto							■															
Recolección de datos								■	■	■	■	■	■									
Procesamiento de Datos												■	■									
Análisis de resultados													■	■								
Conclusión de borrador final															■	■	■					
Entrega de borrador final																	■					
Revisión de borrador por docentes																	■	■				
Ajustes finales de tesis por estudiantes																		■	■	■	■	■
Entrega Final de Tesis, artículo científico y documentos																						■
Sustentación de la Tesis																						■