



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

Tesis monográfica para optar al título de especialista en neonatología

**Calculadora Kaiser versus algoritmo convencional para estratificación del riesgo en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018 – enero 2019.**

**Autora:**

Dra. María Alejandra Gutiérrez Vicente  
Médico Residente de II año de la especialidad de neonatología

**Tutora:**

Dra. Gladys Machado.  
Médico Pediatra Neonatóloga.

**Managua, marzo 2019**

## OPINIÓN DEL TUTOR

En los últimos años, se han hecho avances importantes en el manejo de los pacientes con factores de riesgo materno para sepsis neonatal temprana, se ha propuesto la calculadora kaiser en línea para la estratificación del riesgo que se ha utilizado de forma sistemática en diversos países desarrollados, pero su uso no se ha extendido a países como el nuestro.

La Dra. María Alejandra Gutiérrez ha realizado la tesis titulada “Calculadora kaiser versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélaz Paiz, noviembre 2018 – enero 2019 “y a través de ella ha proporcionado información relevante en cuanto a esta problemática.

Estoy segura que sus resultados serán de gran interés para todos los profesionales que estamos involucrados en el cuidado de la salud de los recién nacidos, en especial para aquellos recién nacidos hijos de madres con patologías maternas que aumentan el riesgo de desarrollar sepsis. Considero que cumple con los requisitos académicos para ser presentada como tesis monográfica.

---

Dra. Gladys Machado

Pediatra – Neonatóloga

## RESUMEN

El ministerio de salud de Nicaragua en su guía clínica para atención del recién nacido desde el 2015 establece pautas diagnósticas y terapéuticas en la cual el 100 % de los recién nacidos con factores de riesgo maternos para sepsis temprana son expuestos a la realización de exámenes de laboratorios y uso de antibiótico profiláctico. En la actualidad diversas guías de práctica clínica y consensos internacionales han propuesto la inclusión de una calculadora de riesgo de sepsis temprana disponible en la nube y basada en datos objetivos, con el propósito de orientar el manejo, mejorar la certeza diagnóstica y reducir la población de recién nacidos que requieren antibióticos. Es por eso que el presente estudio tuvo como objetivo comparar el uso de la calculadora Kaiser versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo para el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, de noviembre 2018 a enero del 2019. Para tal fin se llevó a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado, investigando a 100 pacientes, 50 se manejaron según las recomendaciones de la Calculadora de Kaiser y 50 pacientes manejados con el protocolo convencional. Los pacientes en estudio se caracterizaron por ser en su gran mayoría a término, con una proporción similar por sexo, con peso adecuado para la edad gestacional. Los factores de riesgo más prevalentes fueron ruptura prematura de membrana >18 horas, corioamniotitis e IVU. La distribución de estas características fue similar entre el grupo de estudio y el grupo control. Al comparar el uso calculadora de riesgo versus el uso del algoritmo convencional, en relación uso innecesario de antibióticos, en los recién nacidos en estudio se observó que en el 80% de los casos se evitó el uso antibiótico, La ocurrencia de sepsis fue similar en ambos grupos, No hay casos de sepsis identificados con cultivo positivo, indicando que usar la calculadora no incrementó la ocurrencia de sepsis, ni de sus complicaciones. Por lo cual concluimos que el uso de la calculadora es seguro y podría reducir drásticamente el número de niños que requieren antibióticos al nacer, lo que lleva a una menor necesidad de monitoreo de laboratorio y la mejora de la administración de antimicrobianos. Recomendando su utilización en nuestra guía de atención al recién nacido.

# ÍNDICE

OPINIÓN DEL TUTOR.....	
RESUMEN.....	
Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Estudios internacionales .....	2
Justificación .....	4
Planteamiento del problema .....	5
Objetivos.....	7
Objetivo general .....	7
Objetivos específicos.....	7
Marco teórico.....	8
Generalidades .....	8
Definición de sepsis neonatal temprana .....	8
Frecuencia de la sepsis neonatal.....	8
Factores de riesgo de sepsis neonatal temprana .....	10
Perfil microbiológico de la SNT.....	12
Normas de diagnóstico y manejo de la SNT Nicaragua.....	13
Diagnóstico.....	13
Tratamiento.....	16
Diagnóstico y manejo de la SNT según calculadora de riesgo de Kaiser .....	20
Calculadora de sepsis de inicio temprano.....	21
Incorporación de la presentación clínica .....	21
Metodología.....	24

Tipo de estudio .....	24
Área y periodo de estudio.....	24
Población de estudio (Universo) .....	24
Muestra .....	24
Criterios de selección.....	25
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión .....	25
Descripción de las intervenciones .....	26
Técnicas y procedimientos para recolectar la información .....	26
Unidad de análisis.....	26
Fuente de información.....	26
Instrumento de recolección de la información .....	27
Técnicas y procedimientos para procesar y analizar la información.....	27
Creación de la base de datos.....	27
Estadística descriptiva .....	27
Exploración de la asociación entre variables.....	27
Operacionalización de las variables .....	28
Sesgo y su control.....	35
Consideraciones éticas.....	35
Resultados.....	36
ANÁLISIS DE RESULTADOS (DISCUSIÓN).....	40
CONCLUSIONES.....	44
RECOMENDACIONES .....	45
aL nivel primario .....	45

Bibliografía.....	47
Anexos.....	49
Ficha de recolección.....	49

# INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de sepsis neonatal temprana sigue siendo un reto debido a que frecuentemente las manifestaciones clínicas aparecen de forma tardía y a la disponibilidad de marcadores biológicos con especificidad relativamente baja.(Candel et al., 2018)

Con el fin de identificar a los neonatos con mayor riesgo de sepsis temprana o precoz, las guías establecidas por el CDC aprobadas por la Academia Americana de Pediatría (AAP) ofrecen recomendaciones para el tratamiento o la monitorización basadas en factores como la edad gestacional, la presencia de corioamnionitis y duración prolongada de la ruptura de membranas (RPM) antes del nacimiento.(McPherson, Liviskie, Zeller, Nelson, & Newland, 2018; Verani, McGee, & Schrag, 2010) Aunque estas pautas promueven el tratamiento precoz de la sepsis verdadera, también han resultado en la exposición a antibióticos de un gran número de recién nacidos no infectados.(Puopolo, 2012)

Para reducir la población de recién nacidos que requieren antibióticos para la sepsis neonatal temprana, recientemente Puopolo et al. de Kaiser, diseñaron una calculadora de evaluación de riesgos disponible en línea (en la nube) basada en datos objetivos disponibles en el momento del nacimiento para orientar el manejo de acuerdo a un algoritmo de riesgo de ocurrencia de sepsis temprana en el recién nacido.(Puopolo, 2012; Puopolo, Benitz, & Zaoutis, 2018a, 2018b). Dicha calculadora en línea estima un nivel de riesgo de desarrollar sepsis y sugiere intervenciones específicas basadas en ese riesgo estimado, en especial la decisión o no de indicar antibióticos empíricos.

El propósito de este estudio es investigar el potencial impacto sobre el uso de antibióticos y la ocurrencia de sepsis, en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, de la aplicación de este algoritmo para el cálculo del riesgo de sepsis neonatal temprana propuesto por Puopolo et al. de Kaiser, versus la aplicación del algoritmo convencional de estratificación del riesgo basado en la presencia de factores específicos y que es incorporado en las normativas y protocolos nicaragüenses, en el cual siempre se indica antibioterapia empírica,

# ANTECEDENTES

## Estudios internacionales

Kuzniewicz y colaboradores publicaron en el 2017 un estudio titulado “*Un enfoque cuantitativo basado en el riesgo para el manejo de la sepsis neonatal temprana*” que tuvo como propósito, examinar el efecto de los modelos de predicción de riesgo de sepsis neonatal temprana en las evaluaciones de sepsis, el uso de antibióticos y evaluar su seguridad. Los autores llevaron a cabo un estudio de cohorte que incluyó a 204,485 bebés nacidos a las 35 semanas de gestación o más, en un hospital de Kaiser Permanente Northern California entre el 2010 y el 2015. El estudio reveló que el uso de la calculadora se asoció a una disminución del uso del hemocultivo de 14.5% a 4.9% (diferencia ajustada, -7.7%; IC del 95%, -13.1% a -2.4%). La administración empírica de antibióticos en las primeras 24 horas disminuyó de 5.0% a 2.6% (diferencia ajustada, -1.8; IC del 95%, -2.4% a -1.3%). No hubo aumento en el uso de antibióticos entre las 24 y 72 horas después del nacimiento; el uso disminuyó de 0.5% a 0.4% (diferencia ajustada, 0.0%; IC del 95%, -0.1% a 0.2%). La incidencia de sepsis temprana confirmada por el cultivo fue similar entre usar o no la calculadora del riesgo (de 0.02% a 0,03%). (Kuzniewicz et al., 2017)

Carola et al, publicó en el 2018 un artículo titulado “*Utilidad de la calculadora de riesgo de sepsis de inicio temprano para recién nacidos de madres con corioamnionitis*”. El objetivo de la investigación fue evaluar el rendimiento de la calculadora de riesgo de sepsis de inicio temprano (SNT) en una cohorte de recién nacidos de madres con corioamnionitis clínica ( $\geq 35$  semanas de gestación) y comparar la utilidad diagnóstica de la calculadora de SNT, los signos clínicos y las evaluaciones de laboratorio para identificar correctamente la SNT en este cohorte. De los 1159 recién nacidos de madres con corioamnionitis, 5 (0,43%) tuvieron SNT probada en cultivo. La recomendación de manejo basada en la calculadora fue que no hubo tratamiento con antibióticos empíricos para el 67% de los neonatos, incluidos 2 de los 5 con sepsis temprana. Los autores concluyeron que el riesgo de SNT en los recién nacidos de

madres con corioamnionitis es bajo. El uso de una calculadora de SNT puede reducir el uso de antibióticos empíricos en neonatos expuestos a corioamnionitis.(Carola et al., 2018)

Achten et al, publicaron en el 2018 los resultado de una investigación titulada “*La implementación de la calculadora de sepsis reduce los antibióticos empíricos para la sospecha de sepsis de inicio temprano*” En este estudio, la calculadora de sepsis se implementó como un complemento y de acuerdo con los protocolos existentes. Mil ochocientos setenta y siete recién nacidos  $\geq 35$  semanas de edad gestacional fueron evaluados prospectivamente; se utilizó un grupo de control retrospectivo análogo (n = 2076) para el análisis de impacto. Los autores encontraron que el tratamiento empírico con antibióticos intravenosos para la sospecha de SNT se redujo de 4.8 a 2.7% después de la implementación de la calculadora de sepsis (reducción del riesgo relativo 44% (intervalo de confianza del 95% 21.4–59.5%)). No se encontraron pruebas de cambios en el tiempo hasta el inicio del tratamiento, la duración del tratamiento o las tasas de sepsis comprobadas. La adherencia a la recomendación calculadora de sepsis fue del 91%. Los autores concluyeron que la implementación pragmática y factible de la calculadora de sepsis produce una reducción del 44% del uso empírico de antibióticos para la SNT, sin signos de retraso o prolongación del tratamiento. (Achten, Dorigo-Zetsma, van der Linden, van Brakel, & Plötz, 2018)

Dhudasia et al., publicaron en el 2018 un artículo cuyo título fue “*Implementación de la Calculadora de Riesgo de Sepsis en un Hospital Escuela*”, de Pensilvania Estados Unidos. Se comparó el uso de la calculadora de riesgo con el manejo convencional. Se comparó la proporción recién nacidos  $\geq 36$  semanas de gestación que requirieron pruebas de laboratorio (Hemocultivo) y antibióticos empíricos por el riesgo de sepsis neonatal durante los 15 meses anteriores (n = 5692) a la implementación de la calculadora y después (n = 6090) de la implementación. El uso de antibióticos empíricos en recién nacidos con  $\leq 72$  horas de vida disminuyó en un 42% (6.3% a 3.7%; riesgo relativo de 0.58 [intervalo de confianza del 95%, 0.50-0.69]), y las pruebas de laboratorio disminuyeron en un 82% (26.9% a 4.9%; relativo riesgo 0,18 [intervalo de confianza del 95%, 0,16-0,21]). La incidencia de sepsis temprana no fue diferente entre los períodos de estudio y no se identificaron problemas de seguridad.(Dhudasia, Mukhopadhyay, & Puopolo, 2018)

## JUSTIFICACIÓN

Relevancia: En la gran mayoría de servicios de neonatología hospitalarios, se realiza la evaluación de factores de riesgo identificables para sepsis y se usan diferentes combinaciones de estos factores, así como la condición clínica del recién nacido y pruebas de laboratorio, para determinar la necesidad de administración de antibióticos empíricos. Aunque esta estrategia es implementada para proteger a los recién nacidos, tales procesos exponen entre un 5% a al 10% de los recién nacidos a antibióticos de amplio espectro, se separa a los recién nacidos de sus madres, impactando negativamente en la inicialización de la lactancia materna e incrementan grandemente los costos de atención en salud. Debido a que el sobre uso de antibióticos también se asocia a mayor riesgo de toxicidad farmacológica y resistencia bacteriana, y con mayores tasas de complicaciones tales como candidiasis invasiva y enterocolitis necrotizante en neonatos inmaduros, la minimización de la terapia con antibióticos es primordial.

Implicaciones prácticas: En los últimos años se ha propuesto la incorporación de la calculadora de riesgo basada en la Web para sepsis temprana de Káiser, como herramienta clínica, con el propósito de reducir drásticamente el número de recién nacidos que requieren tratamiento con antibióticos, lo que conduciría a una mejor administración antimicrobiana, una menor necesidad de acceso intravenosos y de monitoreo de laboratorio en el recién nacido y un menor riesgo de eventos adversos de medicamentos.

Valor teórico: La mayoría de estudios que brindan evidencia de los beneficios del uso de la calculadora de riesgo basada en la web, han sido realizados en grandes centros hospitalarios en países desarrollados. La información es limitada en países en vía de desarrollo e inexistente en Nicaragua. No se cuenta con evidencia de que los beneficios observados en otros países son extrapolables en nuestro medio, ya que podrían existir diferencias en cuanto a la vulnerabilidad o susceptibilidad de nuestra población de recién nacidos, en la prevalencia de factores de riesgo y el comportamiento microbiológico de los agentes infecciosos involucrados. Por otro lado existen controversias y críticas a este enfoque de cálculo de riesgo basado en la web, donde se señala que habría una proporción de verdaderos casos de sepsis temprana que serían identificados tardíamente y por ende tratados de forma inadecuada. Este trabajo contribuirá a dar respuesta a dichas preguntas,

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## Caracterización

Existe evidencia generada en países desarrollados de que el uso de una calculadora de riesgo basada en la web es más eficaz y segura en el manejo inicial de recién nacidos en riesgo de sepsis neonatal temprana. Se ha evidenciado que reduce el la necesidad de hemocultivo y reduce el uso de antibióticos y no provoca un aumento den la ocurrencia de sepsis, o de su morbilidad o mortalidad asociada

## Delimitación

Sin embargo se desconoce si las características tanto de los recién nacidos como las características de los servicios de neonatología y el comportamiento de las infecciones en países en vía de desarrollo como Nicaragua, son comparables a las observadas en los países desarrollados y se desconoce cómo estas diferencias podrían impactar en la eficacia y seguridad del uso de la calculadora de riesgo basada en la web.

## Formulación

Ante esta situación nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de la calculadora kaiser basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018- enero 2019 ?

## Preguntas de sistematización

A continuación detallamos las principales preguntas de sistematización

1. ¿Cuáles son las características del recién nacido y el comportamiento de los factores de riesgo de sepsis neonatal temprana, en los casos en estudio?
2. ¿Cuál es la asociación entre la ocurrencia de sepsis, el comportamiento de parámetros clínicos y de laboratorio según el uso de la calculadora Kaiser versus el uso del algoritmo convencional?
3. ¿Cuál es la correlación entre el uso de la calculadora Kaiser versus el uso del algoritmo convencional, con respecto a la necesidad de hemocultivo y uso de antibióticos, en los recién nacidos en estudio?
4. ¿Cuáles son los días de retiro de antibioterapia en recién nacido que no desarrollaron sepsis y que fueron manejados con el algoritmo convencional?
5. ¿Existen diferencias en cuanto a los días de estancia hospitalaria, entre el grupo de recién nacido en quienes se aplicó la calculadora Kaiser y el grupo de pacientes en quienes se aplicó el algoritmo convencional?

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad del uso de la calculadora riesgo basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018-enero 2019.

## Objetivos específicos

1. Describir las características del recién nacido y el comportamiento de los factores de riesgo de sepsis neonatal temprana, en los casos en estudio.
2. Establecer la asociación entre la ocurrencia de sepsis, el comportamiento de parámetros clínicos y de laboratorio según el uso de la calculadora Kaiser versus el uso del algoritmo convencional.
3. Correlacionar el uso de la calculadora kaiser versus el uso del algoritmo convencional, con respecto a la necesidad de hemocultivo y uso de antibióticos, en los recién nacidos en estudio.
4. Determinar los días de retiro de antibioterapia en recién nacido que no desarrollaron sepsis y que fueron manejados con el algoritmo convencional.
5. Comparar los días de estancia hospitalaria, entre el grupo de recién nacido en quienes se aplicó la calculadora Kaiser y el grupo de pacientes en quienes se aplicó el algoritmo convencional.

# MARCO TEÓRICO

## Generalidades

### Definición de sepsis neonatal temprana

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) y Academia Americana de Pediatría, definen Sepsis Neonatal Temprana (SNT) como una infección comprobada por el cultivo de sangre y / o líquido cefalorraquídeo en el RN en las primeras 72 de edad. (Polin, 2012; Verani et al., 2010)

La guía clínica para la atención al neonato del Ministerio de Salud de Nicaragua retoma esta definición(Nicaragua, 2015), enfatizando que la Sepsis Neonatal es una infección bacteriana con invasión inicial al torrente sanguíneo del recién nacido, con respuesta inflamatoria inespecífica y manifestaciones clínicas atípicas, adquirida de la madre en forma ascendente o transplacentaria, y debido a factores de riesgo maternos. La guía también señala que según el momento de aparición de síntomas se clasifica la sepsis neonatal en sepsis temprana (transmisión vertical) si se presenta en las primeras 72 horas de vida, ya que la infección generalmente ocurre "in útero", el neonato nace enfermo y la evolución suele ser fatal. Con predominio del compromiso pulmonar. Los neonatos de bajo peso suelen tener respuesta inflamatoria deficiente, por lo que la positividad de las pruebas de respuesta inflamatoria puede ser más lenta, lo cual se puede detectar con una segunda prueba.

### Frecuencia de la sepsis neonatal

Hasta hace pocos años, información sobre la incidencia de sepsis era limitada. Recientemente se publicó por Fleischmann et al.,(Fleischmann-Struzek et al., 2018) una estimación de la carga global y la mortalidad por sepsis en recién nacidos e infantes.

Dicha estimación se realizó a partir de los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios que informaron la incidencia de sepsis basada en la población en neonatos y niños, publicados entre 1979 y 2016.

A partir de 1270 estudios identificados, 23 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron revisados en detalle; 16 eran de países de ingresos altos y siete de países de ingresos medios.

De estos, 15 estudios de 12 países informaron datos completos y se incluyeron en el metaanálisis. Los autores realizaron una estimación agregada de 48 (95% CI 27-86) casos de sepsis y 22 (14-33) casos de sepsis grave en niños por cada 100 000 persona-año. La mortalidad osciló entre el 1% y el 5% para la sepsis y del 9% al 20% para la sepsis grave. La estimación a nivel poblacional para la sepsis neonatal fue de 2202 (IC del 95%: 1099 a 4360) por 100 000 nacidos vivos, con una mortalidad de entre el 11% y el 19%.

Extrapolando estas cifras a escala global, se estimó una incidencia de 3.0 millones de casos de sepsis en neonatos y 1.2 millones de casos en niños. Los autores de dicha revisión señalan que si bien estos resultados confirman que la sepsis es una condición común y frecuentemente mortal que afecta a neonatos y niños en todo el mundo, pocos datos basados en la población están disponibles en entornos de bajos ingresos y la falta de estandarización de los criterios de diagnóstico y la definición de sepsis en los estudios revisados son obstáculos para la estimación precisa de la carga global.

Aunque las estimaciones basada en el meta-análisis descrito previamente, están en un rango similar a lo informado en el Estudio de la carga mundial de la enfermedad de la OMS, que extrapoló 342 200 muertes por sepsis neonatal a nivel mundial en 2013 y clasificó la sepsis como la segunda causa principal muerte en neonatos en 2013,(Kyu et al., 2016) la verdadera incidencia mundial de la sepsis probablemente sea mayor debido a que el Estudio de la Carga Global de enfermedades no clasificó las muertes por enfermedades infecciosas, como las infecciones respiratorias, así como la estimación de muertes por sepsis tampoco incluyó muerte fetal que pudo haber sido causa por septicemia.

La incidencia general de SNT en países desarrollados como los Estados Unidos se estima en un rango de 0.77 (intervalo de confianza del 95%, 0.72–0.84) a 0,98 (rango, 0,33–2,44 entre centros) casos por 1.000 nacidos vivos.

La tasa de mortalidad por sepsis neonatal en Nicaragua es de 1,27 a 2,0 x 1000 nacidos vivos.(Nicaragua, 2013, 2015)

## Factores de riesgo de sepsis neonatal temprana

Varios estudios ayudaron a definir factores maternos y neonatales que se asocian con un mayor riesgo de infección por estreptococo del grupo B y sepsis neonatal temprana bacteriana por todas las causas (Ver tabla más abajo). (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

Benitz et realizaron una revisión de la literatura y un nuevo análisis de los datos de los estudios realizados en la década de 1970 a la década de 1990, demostrando que la colonización materna por GBS fue, con mucho, el mejor predictor de la SNT específica para GBS. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

Debido a que solo unas pocas mujeres embarazadas están colonizadas con GBS, el reconocimiento de la importancia de la colonización por sí solo proporciona la base para la recomendación actual para el uso de profilaxis intraparto basado en el estado de colonización del GBS materno. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

La bacteriuria por EGB durante el embarazo se asocia con una fuerte colonización del tracto rectovaginal y se considera un factor de riesgo importante para la EOS. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015) Los bebés de raza negra en los Estados Unidos tienen una carga más alta de SNT asociada a GBS que no se explica completamente por las tasas de colonización entre las mujeres negras, lo que sugiere que puede haber mediadores socioeconómicos de la SNT.

Los datos más recientes de la vigilancia de los CDC indican el doble de incidencia de EGB neonatal entre los bebés negros en comparación con los bebés blancos. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

A continuación en la siguiente tabla se enumeran otros factores clínicos maternos predictivos de la enfermedad por GBS en el inicio temprano. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

*Factores de riesgos de sepsis neonatal temprana (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)*

Estudio	Descripción	Factores de riesgo	Odds Ratio (95% CI) <sup>a</sup>
Benitz et al, 1999	Era pre-profilaxis intraparto		204 (100–419)
	Solo sepsis temprana por estreptococo del grupo B	Colonización maternal por EGB	
	All newborns	Peso <1,000 g	
		Peso <2,500g	24.8 (12.2–50.2)
		RPM >18 hours	7.37 (4.48–12.1)
		Chorioamnionitis	7.28 (4.42–12.0)
		Fiebre intraparto >99.5°F (>37.5°C)	6.42 (2.32–17.8) 4.05 (2.17–7.56)
Escobar et al, 2000	Era post-profilaxis intraparto		
	Peso ‡2,000 g		
	N=2,785 recién nacidos incluidos		
	62 casos	Modelo 1: No PIP (N=1,568)	
		Temperatura ‡101.5°F (38.6°C)	5.78 (1.57–21.29)
		RPM ‡12 hours	2.05 (1.06–3.96)
		Bajo ANC para edad	2.82 (1.50–5.34)
		RN sintomáticos	0.27 (0.11–0.65)
		Líquido amniótico meconial	2.24 (1.19–4.22)
		Modelo 2: Recibió PIP (N = 1,217)	
	Fiebre ‡101.5°C (38.6°C)	3.50 (1.30–9.42)	
	Bajo ANC para edad	3.60 (1.45–8.96)	
	RN asintomáticos	0.42 (0.16–1.11)	
Schrag et al, 2003	Post-PIP Solo SNT por <i>Escherichia coli</i>		6.6 (3.3–13.2)
	Todo RN	Fiebre intraparto	
	N= 132 casos, 1,212 controles	RPM prolongada	3.5 (2.1–5.8)
		SG 33	26.5 (15.0–46.8)
		SG 34–3	5.3 (3.0–9.7)
Puopolo et al, <sup>b</sup> 2010	Post-PIP ‡34 SG		0.001 (0.0001–0.014)
	N=350 casos, 1,063 controles	Edad gestacional	
		Estatus de colonización por EGB	
		Positivo	1.78 (1.11–2.85)
		Desconocido	1.04 (0.76–1.44)
		Duración de la RPM (horas)	3.41 (2.23–5.20)
		Temperatura intraparto más alta (Celsius)	2.38 (2.05–2.77)
		Profilaxis intraparto dada a tiempo o cualquier antibiótico dado n <4 horas	0.35 (0.23–0.53)
		Antibióticos de amplio espectro dado >4 horas	0.31 (0.13–0.71)

ANC recuento absoluto de neutrófilos; BW peso corporal; Intervalo de confianza; Edad gestacional GA; Estreptococo del grupo B de GBS; Profilaxis antibiótica intraparto con IAP; PRO Ruptura prematura de membranas; ROM ruptura de membranas.  
a Benitz et al informaron los odds ratios no ajustados, mientras que los otros 3 estudios informaron odds ratios ajustados.  
b El modelo también incluyó una edad gestacional al cuadrado (odds ratio ajustado, 1.09; IC del 95%, 1.05–1.13).

## Perfil microbiológico de la SNT

El estreptococo del grupo B (EGB) surgió como la causa principal de SNT en la década de 1970 y continúa siéndolo entre la población de recién nacidos a término, y representa aproximadamente el 40% de los casos de SNT. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

Sin embargo, su incidencia nacional absoluta en Estados Unidos ha disminuido sustancialmente en un 87% (1,8 casos por 1,000 nacidos vivos en 1990 a 0,24 casos por 1,000 nacidos vivos en 2013) con la implementación generalizada de profilaxis intraparto de antibióticos (PIP) para la prevención de la SNT asociada EGB. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

Coincidente con el aumento del uso de PIP para el GBS, las bacterias entéricas gramnegativas (principalmente *Escherichia coli*) se han convertido en la causa principal de SNT en los recién nacidos prematuros. E Coli representa más del 38% de los casos de EOS que afectan a los bebés prematuros. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

Los organismos restantes que causan ESNT se enumeran en la siguiente tabla. La mayoría de los organismos normalmente colonizan el tracto gastrointestinal y genitourinario materno.

La patogenia de la SNT es la colonización ascendente del compartimento fetal a través de membranas amnióticas rotas y con menos frecuencia intacta.

Esto puede resultar en una infección intra-amniótica o colonización del bebé durante el proceso de parto, lo que lleva a una infección invasiva poco después.

La SNT causada por *Listeria monocytogenes* es una excepción notable; La SNT por *Listeria E* se produce a través de la diseminación hematogena del organismo a través de la placenta. (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)

*Organismos que causan la sepsis neonatal de aparición temprana (Mukhopadhyay & Puopolo, 2015)*

Organismos	No. (%) de organismos	
	NICHD (n █ 370)	BWH (n █ 335)
GBS	159 (43.0)	139 (41.5)
<i>Escherichia coli</i>	107 (28.9)	71 (20.2)
Other streptococci <sup>a</sup>	39 (10.5)	39 (11.6)
<i>Enterococcus</i>	10 (2.7)	13 (3.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (2.4)	13 (3.8)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	3 (0.8)	14 (4.2)
<i>Listeria</i>	2 (0.5)	2 (0.6)
<i>Bacteroides</i> species	3 (0.8)	15 (4.5)
<i>Klebsiella</i>	1 (0.3)	4 (1.2)
Hemophili	11 (3.0)	6 (1.9)
Other gram-negative organisms <sup>b</sup>	15 (4.1)	8 (2.6)
Other <sup>c</sup>	9 (2.4)	8 (2.4)
Fungi	2 (0.5)	3 (0.9)
Total gram positive	231 (62.4)	228 (68.1)
Total gram negative	137 (37.0)	104 (31.0)

Los datos de BWH provienen de todos los casos de sepsis de inicio temprano entre los bebés nacidos en un solo centro durante el período 1990 a 2007. Los datos del NICHD son de todos los casos de sepsis de inicio temprano entre centros múltiples desde 2006 hasta 2009.  
 BWH Brigham and Women's Hospital; Estreptococo del grupo B de GBS; NICHD Eunice Kennedy Shriver Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano.  
 a Streptococcus pneumoniae, Streptococcus bovis, Streptococcus bovis, Streptococcus bovis, Streptococcus bovis, Streptococcus, a-hemolítico  
 b Otros organismos gramnegativos incluyen Enterobacter, Citrobacter, Acinetobacter, Pseudomonas, Proteus, Brevundimonas vesicularis, especies de Moraxella,  
 Especies de Capnocytophaga, especies de Morganella y Yersinia.  
 c Otros organismos incluyen Bacillus, Actinomyces odontolyticus, gram positivo no especificado y Clostridium. Adaptado de Stoll et al (1) y Puopolo y Eichenwald (8).

## Normas de diagnóstico y manejo de la SNT Nicaragua

El Ministerio de Salud de Nicaragua establece en su “*Guía Clínica para Atención del Recién Nacido 2015*” las siguientes pautas diagnóstica y terapéuticas. (Nicaragua, 2015)

### Diagnóstico

#### *Clínico*

#### Sospecha clínica de infección.

Los síntomas no son específicos para este tipo de infección, ya que suelen presentarse también en otros tipos, incluso en patologías no infecciosas. En un 88 a 94% de los casos, los síntomas se manifiestan durante las primeras 24 horas de vida, las que incluyen

inestabilidad térmica, succión débil, hipotonía, distensión abdominal o diarrea, dificultad respiratoria, apnea, palidez, ictericia, petequias, hipoglucemia, alteración hemodinámica, fiebre o hipotermia e incluso convulsiones.

### *Laboratorio y gabinete*

#### Pruebas diagnósticas específicas

Hemocultivo. El aislamiento de la bacteria en sangre es el método estándar para diagnosticar la sepsis neonatal.

#### Pruebas diagnósticas no específicas

Recuento y fórmula de células blancas. El total de leucocitos es una señal importante de respuesta inflamatoria cuando:

- Leucocitosis  $\geq 20,000 \times \text{mm}^3$ ; sin embargo, es más significativo cuando hay
- Neutropenia  $\leq 1,500$  neutrófilos  $\times \text{mm}^3$ .
- Relación de neutrófilos inmaduros en relación con el total de neutrófilos  $> 0.2$ .
- Las plaquetas  $< 150,000 \times \text{mm}^3$ , suelen disminuir cuando la infección está avanzada, por lo tanto no es un marcador temprano de infección.
- Las vacuolas de los neutrófilos y las granulaciones tóxicas también sugieren infección bacteriana.
- La proteína C reactiva (PCR) valores  $> 6 \text{ mg/dL}$  ( $10 \text{ mg/L}$ ). Valores según el laboratorio clínico.
- Procalcitonina PCT  $> 2 \text{ ng/mL}$  (donde esté disponible).
- Interleuquina IL-8  $> 70 \text{ pg/mL}$  (donde esté disponible).

Combinación de test:

	Sensibilidad %	Especificidad %
I/T ratio + PCR	89	41
PCT + PCR	93	68
IL-8 + PCR	91	90

Realizar una sola prueba que refleje la respuesta inflamatoria no es suficiente para comprobar la presencia de sepsis neonatal.

Ninguna de las pruebas que a continuación se describen tiene una sensibilidad del 100%, la combinación de una prueba crucial respaldada por otra menos sensible, ha probado ser la mejor combinación para detectar tempranamente la sepsis neonatal:

La primera de éstas, el hemocultivo, se recomienda 2 muestras dentro de las primeras 24 horas las que se tomarán a las 4 horas, el segundo a las 12 horas de vida, se requiere 1 mL de sangre para un frasco que contenga 5 mL de medio de cultivo.

Las pruebas que marcan alguna respuesta inflamatoria (índice de bandas/neutrófilos, total de leucocitos y PCR) se tomarán en sangre venosa, a las 6-12 horas y 24-36 horas después del nacimiento y el recuento de plaquetas se debe incluir en la solicitud.

Rayos X tórax dado que las manifestaciones respiratorias son las más frecuentes en sepsis.

La interpretación se realiza de la siguiente manera:

Índice bandas/neutrófilos  $>0.2$  más positividad a uno de los siguientes:

- Leucocitosis  $>20,000$  mm<sup>3</sup> o neutropenia  $<1,500$  mm<sup>3</sup>
- PCR igual  $>6$  mg/dL o 10 mg/L.
- Las vacuolas de los neutrófilos y/o las granulaciones tóxicas.

El recuento de plaquetas no es muy sensible ni específico para el diagnóstico de sepsis neonatal y no es muy útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Se debe repetir el mismo paquete de pruebas a las 24- 36 horas del nacimiento. Los resultados se deben interpretar según cuadro. Si hay evidencias de positividad en la relación

banda/neutrófilos más la positividad de una de las otras dos pruebas marcadoras de reacción inflamatoria, queda confirmado el diagnóstico y se continúa el tratamiento.

## Tratamiento

### *Preventivo*

Intervenciones disponibles para prevenir la sepsis temprana y su mortalidad asociada.

### Cuidado Antenatal:

- Al menos 4 controles prenatales realizados por un profesional de salud capacitado □  
Vacunación con toxoide tetánico
- Detección y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS) y de otras infecciones junto con el tratamiento de la bacteriuria asintomática e infección urinaria
- Educar a las madres acerca de la importancia de las prácticas de atención del parto limpio y seguro
- Una mejor nutrición

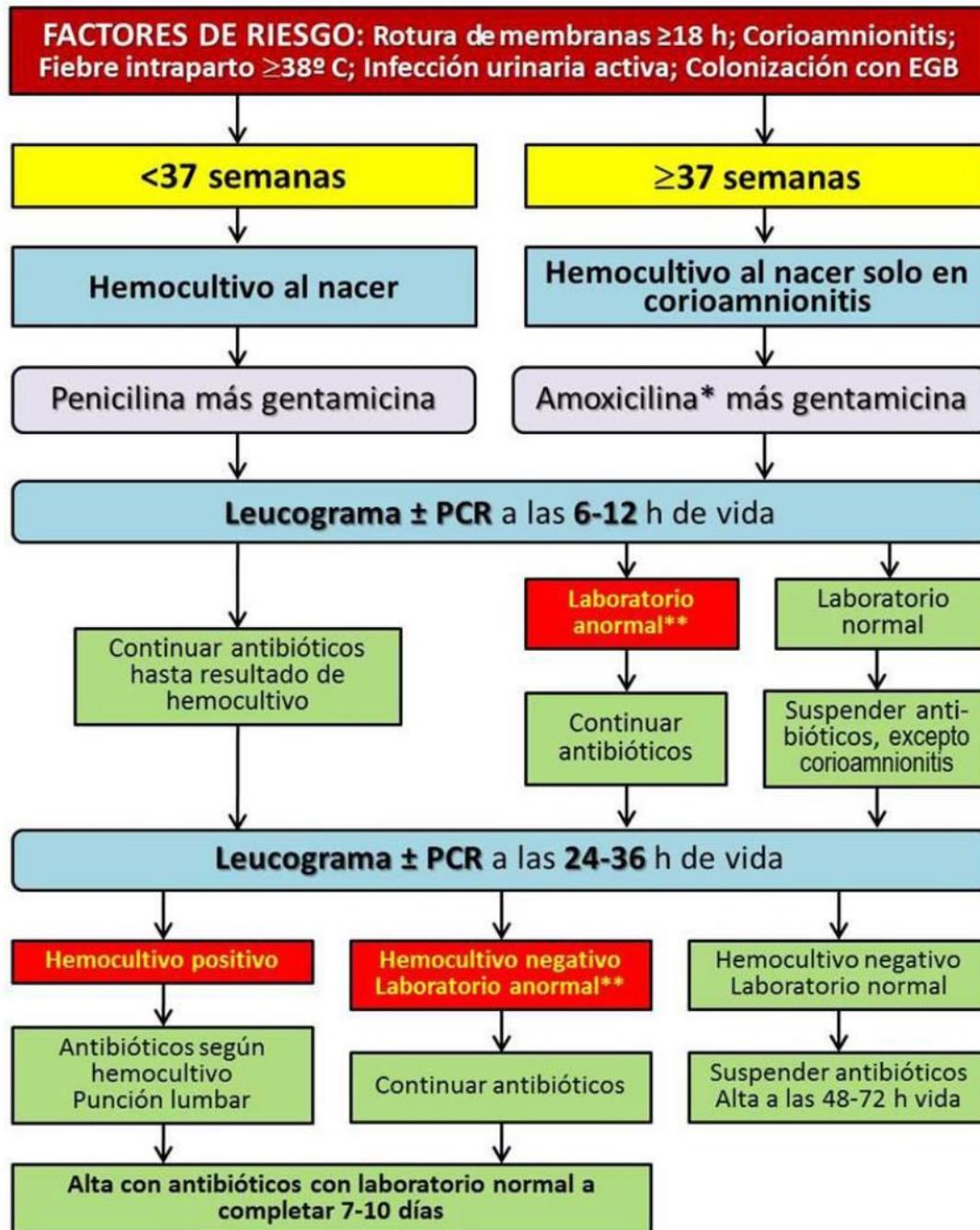
### Cuidado Intraparto:

- Atención del parto por personal capacitado
- Prácticas de atención del parto limpio y seguro
- Manejo adecuado y referir las complicaciones
- Corte del cordón con instrumentos estériles
- Administración de antibióticos durante el parto basado en el riesgo

### Cuidado Posnatal:

- Promoción de la lactancia materna temprana exclusiva
- Higiene y cuidado del cordón umbilical y la piel
- Uso de clorhexidina para disminuir la colonización de la piel
- Método madre canguro, especialmente para los bebés con peso bajo al nacer
- Entrenar a los trabajadores de salud comunitarios para la vigilancia del cuidado de la salud en el hogar

## ALGORITMO DE RIESGO DE SEPSIS - BEBÉ ASINTOMÁTICO



\*Amoxicilina: 75 mg/kg/día, cada 12 horas.

\*\*Laboratorio anormal → leucocitos  $< 5,000$  ó  $> 20,000$  – I:T  $> 0.2$  – PCR  $> 6$  mg/dL.

Considerar PL ante sospecha clínica de sepsis/meningitis o deterioro clínico, con hemocultivo negativo.

### *Pautas terapéuticas*

Criterios para decidir manejo: El diagnóstico y tratamiento lo basaremos en la confirmación de FR maternos para sepsis neonatal y la utilización de un paquete de pruebas sensibles de laboratorio.

#### Manejo Inicial:

- Resucitación estándar inicial debe ser iniciado tan pronto como se reconoce que el bebé tiene sepsis severa o shock séptico inminente que a menudo es difícil de reconocer temprano.
- Esquema antibiótico empírico inicial: Ampicilina (o Penicilina Cristalina) + Gentamicina es eficaz contra todas las cepas de GBS y la mayoría de las cepas de E. coli.

#### Antibióticos empíricos en Sepsis Neonatal

Sepsis Neonatal	Primera elección	Segunda elección
Transmisión vertical	ampicilina + gentamicina	
	penicilina cristalina + gentamicina	
Transmisión en la comunidad	ampicilina + gentamicina	Cefotaxima + amikacina, si hay evidencia clínica de meningitis
	penicilina cristalina + gentamicina	

En Nicaragua, las bacterias aisladas ocasionalmente han estado relacionadas con infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter venoso, cuya característica es presentar multirresistencia a los betalactámicos con excepción de carbapenemes y algún betalactámico con inhibidor de betalactamasas (piperacilina/tazobactam).

#### Duración de la antibioticoterapia:

Nos podemos auxiliar con el reporte de laboratorio: debe reportar el primer resultado del hemocultivo a las 24 horas, indicando si hay crecimiento bacteriano y el resultado del Gram: crecimiento de grampositivos o gramnegativos.

- Un resultado de hemocultivo positivo y reacción inflamatoria negativa debe sugerir contaminación a la hora de la toma de la muestra.
- Si no hay crecimiento bacteriano en el segundo reporte y el segundo paquete de 4 pruebas de laboratorio indica que no hay respuesta inflamatoria que sugiera sepsis, se le debe suspender los antimicrobianos y autoriza el egreso (sin antimicrobianos) a las 48 horas de su ingreso; así mismo, citarlo a las 48 horas para constatar que todo marcha bien, SALVO en aquellos casos en los que exista otra causa por la cual el recién nacido deba permanecer ingresado en la sala.
- En sospecha no confirmada en RN asintomático: 3 días de tratamiento antibiótico.
- En probable sepsis: 7 a 10 días de antibiótico.
- En sepsis con Meningitis de 14 a 21 días.

#### *Medidas generales de soporte*

Ambiente térmico adecuado, terapia hidroelectrolítica necesaria, oxigenoterapia, corrección de equilibrio ácido-base, inotrópicos de ser necesarios.

#### *Terapia coadyuvante*

Lactancia materna, estimulación temprana.

#### *Nutrición*

La alimentación enteral es preferible, ya que reduce la translocación bacteriana desde el intestino en la circulación sistémica. Si la alimentación enteral es fuente de energía no es posible adicionar nutrición parenteral (TPN).

#### *Manejo ventilatorio*

Insuficiencia respiratoria en la sepsis severa o shock séptico es frecuente debido a pulmonar aguda daño causado por la infiltración de activado neutrófilos, y el consumo de agente tensoactivo dando lugar a una rápida caída en funcional residual capacidad que puede

requerir ventilación temprano apoyo y la terapia con tensioactivo. Se debe cuidar para evitar la hiperoxia.

### *Complicaciones*

Las complicaciones de la sepsis neonatal son la falla multiorgánica y el shock séptico. En ambos se presenta disfunción cardiovascular (definida como la necesidad de administrar fluidos al mínimo 40 mL/kg en una hora) e hipotensión que requiere agentes vasoactivos para mantener normal la presión sanguínea.

### *Criterios de egreso y control*

Evolución clínica favorable, buena tolerancia oral, cumplimiento del tratamiento, ganancia adecuada de peso, hemograma y PCR normales.

Control: RNT control a las 48 horas en consulta externa, RNPR: según manejo de prematuridad.

## **Diagnóstico y manejo de la SNT según calculadora de riesgo de Kaiser**

En dos informes recientes, se describió el desarrollo y validación de dos modelos predictivos enlazados para SNT. Estos modelos emplean un enfoque bayesiano. (Benitz, Wynn, & Polin, 2015; Kuzniewicz, Walsh, Li, Fischer, & Escobar, 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

El primer modelo establece probabilidad de línea de base sepsis temprana en recién nacidos, enteramente sobre la base de los factores de riesgo maternos (o riesgo sepsis temprana al nacer). El riesgo de SNT al nacimiento se calcula utilizando la edad gestacional y las variables maternas que están disponibles en el momento del nacimiento (temperatura anteparto más alta, estado del parto respecto a la infección por GBS, duración de la ruptura de las membranas y la naturaleza y el calendario de profilaxis intraparto). (Benitz et al., 2015; Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

Para maximizar la confiabilidad de las variables, se favoreció en el modelo variables medidas objetivamente tales como "mayor temperatura materna antes del parto", sobre variables más subjetivas como "diagnóstico médico" de corioamnionitis". Para incluir parámetros cuantitativos se aplicó métodos no paramétricos suavizados. Así, en lugar de dicotomizar variables continuas, como se hace en el algoritmo CDC, se analizó la relación de cada variable con el resultado por separado y luego combinados en un modelo multivariado. (Benitz et al., 2015; Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

#### Calculadora de sepsis de inicio temprano

Una dificultad con un modelo de predicción de riesgo multivariado es que no es tan simple de usar como el diagrama de flujo de CDC. No es realista esperar que los médicos calculen manualmente el riesgo mediante modelos de coeficientes de regresión. Para facilitar la adopción clínica, se construyó una calculadora basada en web para navegadores web de escritorio y teléfonos inteligentes que permiten a los médicos ingresar rápidamente a pacientes específicos datos y cálculo de riesgo individualizado de SNT. Esto le permite al médico determinar el riesgo de sepsis utilizando la calculadora ingresar un paciente y mientras realiza su historia clínica y examen físico. (Benitz et al., 2015; Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

Como se había hecho en el pasado bajo las pautas de los CDC, el personal de enfermería alerta a los proveedores pediátricos de factores de riesgo (GBS: estado positivo, fiebre materna, diagnósticos de corioamnionitis de los obstetras), o síntomas clínicos (taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, fiebre), particularmente en aquellos casos en que un médico no puede completar de forma inmediata la historia clínica y examen físico. En esos casos, el personal médico decide el manejo en base a los resultados de la aplicación de la calculadora de riesgo de SNT (Benitz et al., 2015; Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

#### Incorporación de la presentación clínica

El segundo modelo predictivo para SNT que se desarrolló cuantifica cómo se modifica el riesgo basal de acuerdo a la presentación clínica del paciente observada al examen físico. Usando una variedad de técnicas estadística y visualización, se analizaron los datos de recién nacidos para definir un esquema de clasificación jerárquica para la evolución clínica de un

recién nacido basados en el examen físico en las primeras 12 horas de vida. Se definieron tres categorías de presentación clínica (enfermedad clínica, equívoca y que “lucen bien”) y se calcularon los cocientes de probabilidad (RL) para cada una de las categorías. (Benitz et al., 2015; Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

#### Definición de las categorías de presentación clínica

##### Enfermedad clínica

1. Necesidad persistente de NCPAP / HFNC / Ventilación mecánica (fuera de la sala de labor y parto)
2. Inestabilidad hemodinámica que requiere drogas vasoactivas.
3. Encefalopatía neonatal / depresión perinatal
  - Convulsión
  - Puntuación de Apgar a los 5 minutos <5
4. Necesidad de O2 suplementario > 2 horas para mantener saturaciones de oxígeno > 90% (fuera de la sala de labor y parto).

##### Equívoco

1. Anormalidad fisiológica persistente > 4 horas.
  - Taquicardia (FC > 160)
  - Taquipnea (FR > 60)
  - Inestabilidad de la temperatura (> 100.4°F o <97.5°F)
  - Dificultad respiratoria (quejido, tirajes, retracción) que no requiere O2 suplementario
2. Dos o más anomalías fisiológicas que duren > 2 horas

##### Buen aspecto

1. No hay anomalías fisiológicas persistentes.

PNPC presión nasal positiva continua en la vía aérea; ANAF aguja nasal de alto flujo; FC frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria.

A través de una combinación de partición recursiva (árboles de clasificación y de regresión) y regresión logística, se estratificaron recién nacidos sobre la base de su presentación clínica y los tres niveles de riesgo de sepsis al nacer ( $<0,65$  casos / 1,000 nacidos vivos,  $0,65-1,54$  casos / 1,000 nacimientos vivos,  $\geq 1,54$  casos / 1,000 nacimientos vivos). En base a la probabilidad posterior de sepsis neonatal en estos estratos y al números estimados necesarios para tratar (NNT), se sugiere la intervención correspondiente (Benitz et al., 2015; Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2018a, 2018b)

- Hemocultivo : Si o No
- Antibioterapia empírica: Si No
- Monitoreo de vitales: Rutinario, cada 4 horas por 24 horas o monitoreo en UCI

# **METODOLOGÍA**

## **Tipo de estudio**

Se llevó a cabo un estudio experimental analítico tipo ensayo clínico controlado aleatorizado, ciego, de eficacia y seguridad.

## **Área y periodo de estudio**

Se realizó en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, entre noviembre 2018 y enero del 2019.

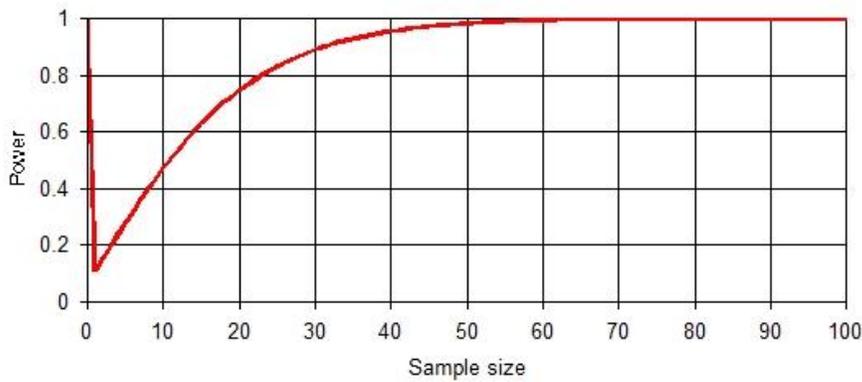
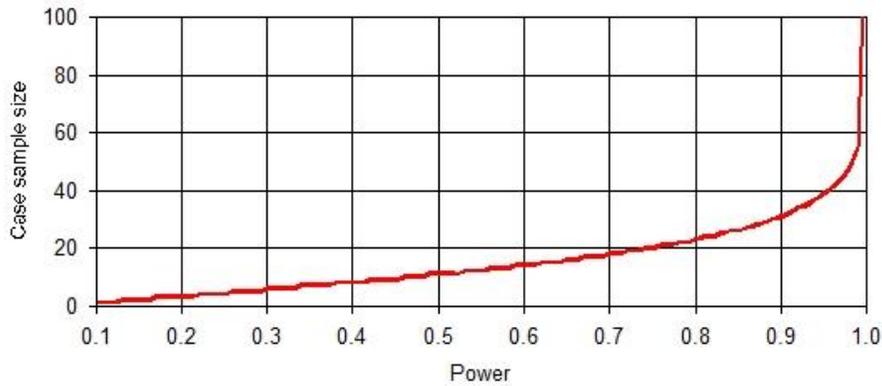
## **Población de estudio (Universo)**

Corresponde al total de pacientes recién nacidos que son ingresados al servicio de neonatología del hospital. El universo correspondió a un total de 252 casos.

## **Muestra**

Para la estimación de la muestra se utilizó el programa a Samples Size Calculation 2.0. Bajo los siguientes parámetros, un poder del 80%, un nivel de confianza del 90%, una diferencia estimada entre los grupos de 30%. Obteniéndose que la muestra mínima requerida de 50 casos para cada grupo, para una muestra total de 100 casos

Los pacientes fueron muestreados de forma aleatoria para cada intervención: A) Pacientes manejados con la calculadora y B) Pacientes que recibieron manejo convencional. A partir de la programación rutinaria del hospital, seleccionando con un sistema aleatorio los días a estudiar y el paciente a ser invitado a participar. Una vez se determinó que paciente iba a ser invitado se aplicaron los criterios de selección y si los cumplía se incluyó en la muestra final. El diagrama indica que se alcanzó la muestra mínima requerida y en el caso del grupo de estudio se logró sobrepasarla, obteniéndose un poder de 84% (superior al 80% previamente establecido (Ver diagrama de poder y análisis de tamaño de muestra según poder o potencia estadística).



## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- Pacientes recién nacido en el HFVP
- Ingresado en el periodo de estudio
- Sin comorbilidad grave que haya alterado los resultados del estudio
- Que la madre o tutor aceptara que el RN fuese incluido en el estudio

### Criterios de exclusión

- Abandono
- Muerte por otra causa
- Que no se haya cumplido con los procedimientos del estudio.
- Que la madre o tutor haya rechazado participar en el estudio

## **Descripción de las intervenciones**

Las intervenciones corresponden a dos esquemas de manejo, al que fueron asignados cada paciente.

Grupo 1: Intervención A (Grupo de estudio)

- Manejado de acuerdo a la calculadora de SNT (Ver marco teórico)

Grupo 2: Intervención B (Grupo de comparación)

- Manejado de forma convencional (ver marco teórico)

## **Variables respuesta**

- Uso de antibióticos
- Ocurrencia de complicaciones
- Ocurrencia de sepsis
- Mortalidad

## **Técnicas y procedimientos para recolectar la información**

Unidad de análisis.

La unidad de análisis corresponde al paciente caso de estudio.

Fuente de información.

La fuente de información es de tipo primaria, corresponde a medición directa en paciente caso de estudio y secundaria revisión del expediente clínico.

Instrumento de recolección de la información

#### *Diseño del instrumento y validación*

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron médicos con experiencia en el tema, se procedió a elaborar una ficha preliminar (piloto) y esta fue validada con 3 casos. Una vez revisada y finalizada la ficha se procedió a la recolección de la información.

## **Técnicas y procedimientos para procesar y analizar la información**

Creación de la base de datos

Basados en el instrumento de recolección se creó una platilla para captura de datos y cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS 23 (IMB Statistic 2015)

Estadística descriptiva

Las variables se describieron dependiendo de su naturaleza. Las variables cualitativas o categóricas fueron descritas en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos fueron ilustrados en forma de barras y pasteles. Las variables cuantitativas fueron descritas en términos de media, desviación estándar, mediana, y rango. Los datos son ilustrados en forma de histogramas, diagramas de dispersión y diagramas de cajas.

Exploración de la asociación entre variables

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según corresponda). Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas se usó la correlación de Pearson o de Spearman (según corresponda). Para determinar diferencias entre los grupos con respecto a una variable cuantitativa se utilizó la prueba de T de Student o la prueba de Mann Whitney (según corresponda). Se consideró que hay un resultado significativo cuando el valor de p de cada prueba fue  $<0.05$ .

## Operacionalización de las variables

**Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad del uso de la calculadora riesgo basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018.**

Objetivo	Variable conceptual	Sub-variables	Indicador	Técnica de recolección de datos	Variable estadística	Categoría estadística
1. Describir las características del recién nacido y el comportamiento de los factores de riesgo de sepsis neonatal temprana, en los casos en estudio.	Características al nacimiento	Sexo	Características sexuales biológicas que determinan el género	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
		Peso	Peso en Kg registrado al nacimiento	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuantitativa continua	–
		Edad al nacer	Semanas de gestación al momento de finalización del embarazo	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuantitativa discreta	
		Edad al momento de ingreso al servicio de neonatología	Días desde el nacimiento hasta el momento de ingreso al servicio de neonatología	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuantitativa discreta	
	Patología al nacimiento	Asfisia	Antecedente de asfisia perinatal registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

		Neumonía congénita	Antecedente de Neumonía congénita registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Síndrome de distres respiratorio	Antecedente de asfixia perinatal registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Síndrome de aspiración de meconio	Antecedente de síndrome de distres respiratorio registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		CIUR	Antecedente de CIUR registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Malformaciones	Antecedente malformaciones congénitas registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
	Factores de riesgo de sepsis	Rotura de membranas	Antecedente de RPM registrado en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		RPM $\geq$ 18 horas	Antecedente de RPM $\geq$ 18 horas registrado en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Corioamnionitis	Antecedente de Corioamnionitis registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

		Fiebre intraparto de origen indeterminado ( $\geq 38$ °C) sin evidencia de corioamnionitis	Antecedente de fiebre intraparto de origen indeterminado ( $\geq 38$ °C) sin evidencia de corioamnionitis registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Infección activa de vías colonización recto vaginal por urinarias Streptococcus agalactiae en embarazo actual	Antecedente de Infección activa de vías urinarias por colonización recto vaginal por Streptococcus agalactiae en embarazo actual registrada en el expediente	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

**Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad del uso de la calculadora riesgo basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélaz Paiz, noviembre 2018.**

Objetivo específico	Variable conceptual	Sub-variables	Indicador	Técnica de recolección de datos	Variable estadística	Categoría estadística
2. Establecer la asociación entre la ocurrencia de sepsis, y la evolución intrahospitalaria según el uso de la calculadora Kaiser versus el uso del algoritmo convencional.	Grupo de intervención	Manejo según calculadora de riesgo	Menejo según calculadora de Keiser Permanet (2017)	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Manejo según normas	Manejo según Normas del MINSA 2015	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
	Sepsis	Sepsis temprana	Sepsis diagnostica según normas del MINSA tomadas del CDC de Atlanta y la academia americana de pediatría, en las primeras 72 horas	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Sepsis tardía	Sepsis diagnostica según normas del MINSA tomadas del CDC de Atlanta y la academia americana de pediatría, después de los primeros 7 días	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
	Evolución	Morbilidad	Entidades clínicas patológicas diagnosticas durante la estancia hospitalaria	Ficha de Recolección (Expedientes)		Neumonía por aspiración Insuficiencia respiratoria Atelectasia Hemorragia pulmonar Hipertensión pulmonar Neumotórax Shock Intubación Ventilación mecánica
		Parámetros de laboratorios	Pruebas de laboratorio marcadores de respuesta inflamatoria sistémica.	Ficha de Recolección (Expedientes)		PCR Leucocitos Neutrófilos absolutos
		Complicaciones	Situaciones adversas asociadas de forma directa o indirecta con la ocurrencia de sepsis	Ficha de Recolección (Expedientes)		Falla multiorgánica Shock séptico Disfunción cardiovascular Otras
		Egreso	Destino final del recién nacido	Ficha de Recolección (Expedientes)		Egresado vivo Fallecido

**Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad del uso de la calculadora riesgo basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélaz Paiz, noviembre 2018.**

Objetivo específico	Variable conceptual	Sub-variables	Indicador	Técnica de recolección de datos	Variable estadística	Categoría estadística
3. Correlacionar el uso de la calculadora Kaiser versus el uso del algoritmo convencional, con respecto a la necesidad de hemocultivo y uso de antibióticos, en los recién nacidos en estudio.	Uso de antibiótico	Uso de antibiótico empírico	Se indicó antibiótico empírico	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Esquema de antibiótico empírico	Tipo de antibiótico indicado	Ficha de Recolección (Expedientes)		
		Uso de antibiótico posterior a hemocultivo	Se indicó antibiótico posterior a resultado de hemocultivo	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Esquema de antibiótico posterior a hemocultivo	Tipo de antibiótico indicado	Ficha de Recolección (Expedientes)		
	Hemocultivo	Realización de hemocultivo	Se indicó y realizó toma de muestra para hemocultivo	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Resultado	Se aisló germen	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo
		Germen aislado	Tipo de germen aislado	Ficha de Recolección (Expedientes)		

**Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad del uso de la calculadora riesgo basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018.**

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable conceptual</b>	<b>Sub-variables</b>	<b>Indicador</b>	<b>Técnica de recolección de datos</b>	<b>Variable estadística</b>	<b>Categoría estadística</b>
4. Determinar los días de retiro de antibioterapia en recién nacido que no desarrollaron sepsis y que fueron manejados con el algoritmo convencional.	Antibioterapia innecesaria	Días de retiro de AB	Días de retiro de antibioterapia en recién nacido que no desarrollaron sepsis y que fueron manejados con el algoritmo convencional.	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuantitativa discreta	-

**Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad del uso de la calculadora riesgo basada en la web versus el algoritmo convencional para estratificación del riesgo, en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio en el servicio de neonatología del Hospital Escuela Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018.**

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable conceptual</b>	<b>Sub-variables</b>	<b>Indicador</b>	<b>Técnica de recolección de datos</b>	<b>Variable estadística</b>	<b>Categoría estadística</b>
5. Comparar los días de estancia hospitalaria, entre el grupo de recién nacido en quienes se aplicó la calculadora Kaiser y el grupo de pacientes en quienes se aplicó el algoritmo convencional.	Prolongación del manejo de los recién nacidos	Estancia hospitalaria	Cantidad en día de estancia en el hospital desde el ingreso hasta el alta o fallecimiento	Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuantitativa discreta	-

## **Sesgo y su control**

El sesgo de selección fue evitado a través de una selección completa (sin exclusión) de los casos y el sesgo de información fue evitado a través de una revisión estandarizada de los expedientes y por las mismas personas. Los factores de confusión fueron evaluados y controlado a través de la aplicación de pruebas de significancia estadísticas durante el análisis bivariado.

## **Consideraciones éticas**

Durante el diseño y ejecución del trabajo investigativo, así como durante el análisis de la información, se siguieron los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki para el desarrollo de investigaciones biomédicas. Por otro lado se siguieron las recomendaciones éticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se contó con la autorización de las autoridades docentes del hospital y del servicio de neonatología.

## RESULTADOS

La comparación por sexo entre recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), reveló que no se observaron diferencias significativas, predominando en ambos el sexo masculino (56% vs 60%;  $p=0.685$ ). (Ver Tabla 1A)

No hubo diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control con respecto al peso al nacer (media 2962 vs media 2963;  $p=0.985$ ), ni con respecto a la edad gestacional (media de 37.9 vs media de 38.1;  $p=0.506$ ) (Ver Tabla 1B)

Al analizar las patologías al nacimiento en los recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control) no se observaron diferencias significativas para SDR (0% vs 4%), síndrome de aspiración de meconio (4% vs 2%), retardo del crecimiento intrauterino (18% vs 16%) e incompatibilidad de grupos (2% vs 1%). ( $p>0.05$ ). (Ver Tabla 1C)

Por otro lado no se observaron diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control para ninguna variable: corioamnionitis (14% vs 16%), fiebre intraparto (4% vs 0%), IVU 24% vs 12%. Y RPM>18 horas (60% vs 72%) (Ver Tabla 1D)

La media del tiempo de RPM en ambos grupos fue similar (26 vs 28;  $p=0.101$ ). Sin embargo con respecto a la temperatura materna más alta antes del parto, la diferencia de media fue casi significativa (36.9 vs 37.3;  $p=0.052$ ), siendo ligeramente más alta en el grupo de manejo convencional. (Ver Tabla 2A).

La estimación del riesgo de sepsis de acuerdo a la calculadora online fue similar tanto para el grupo de estudio (media  $0.16\pm 0.2$ ) como para el grupo control (media  $0.2\pm 0.4$ ) ( $p=0.163$ ) (Ver Tabla 2A).

La frecuencia de desarrollo de sepsis temprana fue similar tanto en el grupo de estudio (16%) como control (22%). La diferencia observada no fue significativa ( $p=0.444$ ) (Ver Tabla 2B)

Fue evidente que la estimación del riesgo basado en la calculadora, fue significativamente mayor en el grupo que al final del seguimiento desarrolló sepsis, sugiriendo que el algoritmo aplicado para la cuantificación del riesgo si supo discriminar entre los pacientes.

En el grupo de estudio la media del riesgo en los que no desarrollaron sepsis fue  $0.06 \pm 0.07$  en los de buena apariencia clínica, y de  $0.48 \pm 0.48$  en los de apariencia equivocada.

En el grupo que desarrollo sepsis en los de buena apariencia clínica fue 0.15, en los de apariencia equivocada fue de  $1.3 \pm 1.9$ . ( $p < 0.05$ ) (Ver Tabla 2C).

En el grupo de comparación la media del riesgo en los que no desarrollaron sepsis fue  $0.05 \pm 0.07$  en los de buena apariencia clínica, y de  $1.4 \pm 0.4$  en los de apariencia equivocada. En el grupo que desarrollo sepsis en los de buena apariencia clínica fue  $0.3 \pm 0.4$  en los de apariencia equivocada fue de  $2.1 \pm 1.7$ . ( $p < 0.05$ ) (Ver Tabla 2C)

Al comparar el comportamiento de los parámetros de laboratorio en el grupo de comparación hubo una disminución evidente entre los marcadores de infección en el grupo que no desarrolló sepsis. Por ejemplo a las 72 horas en ningún caso la PCR fue positiva. Los Leucocitos disminuyeron de una media de 20,832 A 13,000 leucocitos. Los neutrófilos absolutos pasaron de 11,850 a 4,911. En el grupo que desarrolló sepsis la media de PCR paso de 6 a 2.1, la media de leucocitos pasó de 23,156 a 15,000. Los neutrófilos pasaron de 14,000 a 6,800 aproximadamente. (Ver Tabla 2D)

En el grupo de estudio no hubo cambios significativos entre los marcadores de infección en el grupo que no desarrolló sepsis manteniéndose en niveles considerados dentro de los intervalos de referencia Por ejemplo a las 72 horas en ningún caso la PCR fue  $>6$ . Los Leucocitos disminuyeron de una media de 22,3945 A 14,350 leucocitos aproximadamente. . Los neutrófilos pasaron de casi 14,351 a 6,644 aproximadamente. En el grupo que desarrolló sepsis la media de PCR paso de 6 a 9, la media de leucocitos pasó de 29,258 a 14,000. Los neutrófilos pasaron de casi 13,000 a 9,600 aproximadamente. (Ver Tabla 2E)

Al comparar el desarrollo de sepsis temprana, según recomendación clínica, de recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control) se observó el siguiente patrón.

(Ver Tabla 3A)

Cuando la calculadora recomendó realizar hemocultivo y dar antibióticos en el grupo de estudio, el 100% de los casos presento sepsis temprana, mientras que cuando la recomendación fue solo realizar hemocultivo y esperar resultados, ningún paciente desarrollo

sepsis. La tasa más baja (15%) de desarrollo de sepsis se observó en el grupo en el que la calculadora recomendó no realizar ni hemocultivo ni administrar antibióticos. Es decir 85% de estos pacientes fueron correctamente diagnosticados. (Ver Tabla 3A)

A pesar de que en el grupo convencional o de control se usó en todos los pacientes antibiótico empírico, se observó una frecuencia similar con respecto a la ocurrencia de sepsis. Aquellos pacientes de este grupo en los que la calculadora hubiese recomendado no hacer hemocultivo ni dar antibióticos, solo el 16% desarrollo sepsis. En otras palabras el aplicar la calculadora no incrementó de forma significativa la ocurrencia de sepsis neonatal temprana.

(Ver Tabla 3A)

Es importante señalar que en ningún caso el diagnóstico de sepsis se basó en el aislamiento del germen en el hemocultivo, sino que se basó en los parámetros de laboratorios, los cuales en la mayoría de estos casos estaba marginalmente por encima de límite superior de los rangos de referencia. Entre los pacientes que la calculadora recomendó no realizar hemocultivo ni dar antibióticos en el grupo de estudio (n=7), solo 2 casos había presentado corioamnionitis, ninguno presentó fiebre intraparto ni IVU activa. Sin embargo 6 de los 7 casos había tenido una RPM > 18 horas. Por otro lado menos del 15 por ciento había presentado temperatura materna > 37 grados centígrados. Sin embargo el 57% (4/7) no recibieron antibióticos o lo recibieron menos de 2 horas antes del nacimiento.

(Ver Tabla 3B)

Como marcador del sobre uso de antibióticos, se evaluó los días de antibioticoterapia en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según el protocolo convencional del MINSA (Grupo control). En los recién nacidos que no desarrollaron sepsis el 77% tuvo tres días de antibioterapia y hasta un 23% tuvo entre 3 y 7 días. Por otro lado los pacientes que en teoría desarrollaron sepsis un 72% recibieron entre 3 y 7 días de antibióticos. Es decir que con el protocolo convencional casi una cuarta parte de los pacientes reciben antibióticos por más de 3 días sin necesitarlos y casi un 75% lo recibe entre 2 a 3 días. Indicando un sobre uso en la administración de los antibióticos cuando no hubiese sido necesario. (Ver Tabla 4A)

.Por otro lado, los pacientes en el grupo de la calculadora en promedio tienen una menor estancia hospitalaria en comparación con el grupo convencional. En el grupo de la calculadora el 84% tiene una estancia menor a 3 días, mientras que en el grupo de comparación hasta un 44% tienen entre 5 y 7 días de estancia hospitalaria. (Ver Tabla 5A)

## **ANALISIS DE RESULTADOS (DISCUSIÓN)**

El propósito en esencia de este estudio fue examinar la viabilidad y el impacto del uso de la calculadora de sepsis para guiar el uso de antibióticos en recién nacidos sospechosos de EOS. Encontramos una reducción relativa del uso de antibióticos de más del 80% para la sospecha de EOS después de la implementación de la calculadora de sepsis en comparación con una con el grupo control.

Además, encontramos que los recién nacidos tratados con antibióticos tenían un mayor riesgo estimado de EOS, lo que indica una mejor asignación de antibióticos para la sospecha de EOS.

Estos hallazgos indican que es posible una reducción significativa del tratamiento con antibióticos para la sospecha de EOS sin un aumento en el tratamiento diferido para los casos de EOS a través de una mejor asignación del tratamiento. A nuestro entender, esta es la primera evaluación prospectiva del uso de la calculadora de sepsis en Nicaragua. La reducción absoluta de los antibióticos se alinea con los resultados de estudios internacionales.

Sin embargo, considerando una implementación limitada y electiva en una población diferente junto con los protocolos existentes, sigue siendo un resultado notable. La estratificación según el riesgo de EOS, según lo propuesto por Escobar y colaboradores en 2013, identificó un importante subconjunto de bajo riesgo del 11% de los recién nacidos con signos físicos equívocos pero con pocos factores de riesgo maternos o con factores de riesgo maternos pero con una buena apariencia clínica en el examen físico, en el que la estrategia de calculadora en línea puede reemplazar los antibióticos empíricos. En el presente estudio solo 1 de cada 10 casos en los que se recomendó no realización de hemocultivo ni administración de antibióticos, fue clasificado en las primeras 24 horas como sepsis temprana. Sin embargo dichos casos tienen una alta posibilidad de ser falsos negativos ya que no presentaron crecimiento en el hemocultivo ni sus parámetros de laboratorios estaban extremadamente alterados

Nuestros hallazgos confirman que este subgrupo es particularmente adecuado para reducir el uso de antibióticos, ya que la reducción que descubrimos se debió principalmente a la reducción de antibióticos en recién nacidos clasificados como de bajo riesgo por la calculadora de sepsis.

Al diferenciar el riesgo bajo de los bebés de alto riesgo, la calculadora de sepsis parece disminuir efectivamente el uso de antibióticos empíricos al recomendar que no se inicie el tratamiento en el 88% de los casos evaluados con la calculadora. Dado que esta reducción se produjo en nuestro entorno con un uso ya moderado de antibióticos para la sospecha de EOS (4,8% en comparación con hasta el 8% de los recién nacidos (a corto plazo) en Europa), representa una gran oportunidad para mejorar la administración de antibióticos.

Los cultivos de sangre se utilizan como el estándar de oro para la detección de la sepsis neonatal. Siempre se lleva a cabo antes del comienzo de la terapia antibiótica. Todos los cultivos de sangre se incuban y monitorean durante 72 h con el fin de determinar la condición de sepsis en los recién Nacidos. Ni el grupo de estudio ni el grupo control hubo crecimiento bacteriano en el hemocultivo. El hemocultivo es el estudio de primera línea en pacientes con sospecha de infección; el objetivo principal de los hemocultivos consiste en confirmar bacteriemia. En la bibliografía se reporta que la sensibilidad para el diagnóstico de bacteremias es baja, con crecimiento en cultivos menor a 10%; en otras palabras, los hemocultivos son positivos en únicamente una tercera parte de los casos. La posibilidad de aislar un microorganismo depende de múltiples factores, entre ellos, las características del paciente, el microorganismo causal, la enfermedad de base y sospechada y el método del procesamiento de hemocultivo seleccionado Y tratándose de una población con factores de riesgo para sepsis con pocos casos elevados al diagnóstico de sepsis por alteración de exámenes de laboratorio por lo tanto considero que eso influyo a los resultados obtenidos en el hemocultivo.

A pesar de que en el presente estudio, en ningún caso de detectó crecimiento en hemocultivo, sin embargo tanto en el grupo de estudio como de control una proporción cercana al 20% se diagnosticó como sepsis temprana. En el grupo de la calculadora esta identifico a más del 80% de estos casos probables de sepsis. Sin embargo surge la pregunta sobre cuál es la

probabilidad de que los recién nacidos diagnosticados con sepsis por exámenes de laboratorio, no sean sepsis

Basándose en el estudio donde el Biomarcadores utilizado fue el PCR, se considera que puede haber un número de pacientes con sobre diagnóstico de sepsis debido a que los valores referidos en algunos casos no eran tan significativos, y el otro parámetro que se tomó en consideración fue la leucocitosis la cual no es específico de sepsis y sus valores en las primeras horas y días de vida está condicionado por múltiples factores. Por lo tanto es probable que una proporción importante de estos casos no sean realmente sepsis.

A pesar de los recuentos de glóbulos blancos (WBC), neutrófilos absolutos y la relación banda Neutrófilos en sangre son pruebas de diagnóstico para la identificación de la sepsis neonatal. Todas estas pruebas no son específicas para el diagnóstico de sepsis. Los valores de neutrófilos dependen de la edad del individuo. Los recuentos totales de WBC dan un valor indicativo positivo pobres para la sepsis. Neutropenia puede servir como una medida sensible, pero depende de la vía de nacimiento, la edad gestacional y la altitud. Los recién nacidos. Además, El recuento de plaquetas también se lleva a cabo como pruebas de diagnóstico preliminar para la sepsis neonatal. Esta prueba no es muy específica hacia sepsis neonatal ni ayuda en el control para el procedimiento de tratamiento.

PCR es un biomarcador ampliamente utilizado en la configuración de laboratorio para la detección de la sepsis neonatal. PCR entra en la categoría de proteínas de fase aguda. Los niveles de PCR toman 10 - 12 h para elevarse, después del inicio de la infección y tiene 24 - 48 h de vida media, con una especificidad de 94,8% y la sensibilidad de 67,1%. CRP es un biomarcador específico pero tardío para indicar infección neonatal. Los niveles normales de PCR indican La ausencia de sepsis.

La procalcitonina está en categoría de reactante de fase aguda, se eleva de 2- 4 h de una infección bacteriana, es sintetizada por hepatocitos y monocitos, se elevara en las próximas 6- 8 h y su nivel se mantendrá elevado durante las próximas 24 h siguientes.

Los niveles de PCT son independientes de la edad gestacional. Muestra 92% de sensibilidad y 97% de especificidad, con 94% y 96% Como valores predictivos positivos y negativos, respectivamente. Es un biomarcador específico y temprano para indicar infección neonatal.

Otro aspecto relevante a discutir, es cuál es la ventana crítica de sepsis. Entre el 20% y el 50% de los recién nacidos prematuros o nacidos a término con EOS cursan asintomáticos al examen físico inicial y detección clínica de sepsis neonatal es complicada debido a síntomas inespecífico, Los deterioros tienden a ocurrir antes de las 24 horas de edad cuando hay sepsis. La mayoría de casos diagnosticados en nuestro grupo de estudio fue antes de las 24 horas.

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes en estudio se caracterizaron por ser en su gran mayoría a término, con una proporción similar por sexo, con peso adecuado para la edad gestacional. Los factores de riesgo más prevalentes fueron ruptura prematura de membrana >18 horas, corioamnionitis e IVU. La distribución de estas características fue similar entre el grupo de estudio y el grupo control.
2. La ocurrencia de sepsis fue similar entre el grupo de estudio y el grupo control, indicando que usar la calculadora no incrementó la ocurrencia de sepsis, ni de sus complicaciones. No se observó morbilidad ni mortalidad asociada en ningún caso. Los parámetros de laboratorio presentaron tendencias similares en ambos grupos.
3. En los recién nacidos en estudio se observó que en el 80% de los casos se evitó el uso antibiótico. se demostró que usando el protocolo del manejo según normativa 108, se utilizó antibióticos en el 100 % de los controles pudiéndose evitado en el 86 % de los pacientes.
4. El uso de la calculadora de riesgo no se asoció a retraso significativo o prolongación del tratamiento en los casos verdaderos de sepsis. Por el contrario en los casos en que se aplicó el algoritmo convencional cerca de un 75% de los casos que no requirieron antibiótico se prolongó hasta tres días y cerca de un 25% la antibioterapia innecesaria se prolongó más de 3 días.
5. El uso de la calculadora Keiser se asoció a una reducción significativa de la estancia hospitalaria y no se presentaron reingresos en los 7 días posteriores al alta

## **RECOMENDACIONES**

Basado en los resultado del estudio recomendamos se discuta y evalué la posibilidad de instaurar como estrategia de manejo en el recién nacido con sospecha de sepsis el uso de la calculadora online de riesgo de sepsis neonatal temprana desarrollada por Kaiser Permanente, a nivel de los servicios de neonatología de los hospitales nacionales.

Se ha reconocido que la estrategia de la calculadora de sepsis se alinea con las pautas actuales a nivel internacional.

Para facilitar dicha instauración también recomendamos aspectos específicos en los distintos niveles de atención en salud.

### **AL NIVEL PRIMARIO**

Recomendamos a las autoridades del MINSA evaluar la factibilidad de la estandarización de las pautas para la prevención de la enfermedad perinatal por estreptococos del grupo B. Esto permitirá conocer el estatus de las mujeres con respecto a la colonización por el por estreptococos del grupo B, el cual es un parámetro de la calculadora, que fue desconocido en nuestra población, por lo que contar con dicha información mejoraría la evaluación del riesgo.

## A NIVEL DE HOSPITALARIO

- ✚ Recomendamos promover el cumplimiento de los exámenes físicos en serie ya que la información generada se puede ser usada para controlar a los recién nacidos en riesgo con buena apariencia clínica y valores estimados de riesgo de sepsis por debajo de 0.4 /1000 nacidos vivos, estando estos en sala de observación o alojamientos conjunto con el fin de no interrumpir el apego precoz y la iniciación de la lactancia materna.
- ✚ Recomendamos promover la realización de ensayos clínicos de validación e implementación multicéntricos, a nivel nacional en los hospitales materno – infantil Berta calderón y Alemán Nicaragüense, del uso sistemático de la calculadora de sepsis y su modelo de predicción, para evaluar aún más su efecto en la práctica clínica.
- ✚ Recomendamos hacer énfasis en las investigaciones de uso de la calculadora en cómo deben ser interpretados los resultados de la calculadora de sepsis en conjunto con las pruebas de laboratorio existentes, para orientar y posiblemente mejorar el proceso de decisión clínica en el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal temprana.
- ✚ Recomendamos estandarizar los criterios diagnósticos de sepsis para incrementar la proporción de casos correctamente diagnosticados, ya que en la gran mayoría de caso el diagnostico se basó en los parámetros de laboratorio y no en las manifestaciones clínicas ni el resultado de hemocultivo, ya que no se reportó crecimiento en ninguno de los casos, lo cual hacer que se eleve la posibilidad o proporción de falsos positivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Achten, N. B., Dorigo-Zetsma, J. W., van der Linden, P. D., van Brakel, M., & Plötz, F. B. (2018). Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *European journal of pediatrics*, *177*(5), 741-746.
- Benitz, W. E., Wynn, J. L., & Polin, R. A. (2015). Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*, *166*(4), 1070-1074. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.023
- Candel, F. J., Borges Sa, M., Belda, S., Bou, G., Del Pozo, J. L., Estrada, O., . . . Vidal, P. (2018). Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*, *31*(4), 298-315.
- Carola, D., Vasconcellos, M., Sloane, A., McElwee, D., Edwards, C., Greenspan, J., & Aghai, Z. H. (2018). Utility of Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Born to Mothers with Chorioamnionitis. *The Journal of pediatrics*, *195*, 48-52. e41.
- Dhudasia, M. B., Mukhopadhyay, S., & Puopolo, K. M. (2018). Implementation of the sepsis risk calculator at an academic birth hospital. *Hospital pediatrics*, hpeds. 2017-0180.
- Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., Reinhart, K., & Kisson, N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*, *6*(3), 223-230. doi:10.1016/s2213-2600(18)30063-8
- Kuzniewicz, M. W., Puopolo, K. M., Fischer, A., Walsh, E. M., Li, S., Newman, T. B., . . . Escobar, G. J. (2017). A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA pediatrics*, *171*(4), 365-371.
- Kuzniewicz, M. W., Walsh, E. M., Li, S., Fischer, A., & Escobar, G. J. (2016). Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Joint Commission journal on quality and patient safety*, *42*(5), 232-239.
- Kyu, H. H., Pinho, C., Wagner, J. A., Brown, J. C., Bertozzi-Villa, A., Charlson, F. J., . . . Ferrari, A. J. (2016). Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA pediatrics*, *170*(3), 267-287.

- McPherson, C., Liviskie, C., Zeller, B., Nelson, M. P., & Newland, J. G. (2018). Antimicrobial Stewardship in Neonates: Challenges and Opportunities. *Neonatal Netw*, 37(2), 116-123. doi:10.1891/0730-0832.37.2.116
- Mukhopadhyay, S., & Puopolo, K. M. (2015). Neonatal early-onset sepsis: epidemiology and risk assessment. *NeoReviews*, 16(4), e221-e230.
- Nicaragua, M. (2013). *Mortalidad en el niño menor de 1 años*. Retrieved from Managua:
- Nicaragua, M. (2015). *Guía clínica para la atención al neonato Capítulo 6: Sepsis neonatal*. Managua: Ministerio de Salud, República de Nicaragua.
- Polin, R. A. (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129(5), 1006-1015. doi:10.1542/peds.2012-0541
- Puopolo, K. M. (2012). Response to the American Academy of Pediatrics, Committee on the Fetus and Newborn statement, "management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis". *Pediatrics*, 130(4), e1054-1055; author reply e1055-1057. doi:10.1542/peds.2012-2302C
- Puopolo, K. M., Benitz, W. E., & Zaoutis, T. E. (2018a). Management of Neonates Born at  $\leq 34 \frac{6}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2018-2896
- Puopolo, K. M., Benitz, W. E., & Zaoutis, T. E. (2018b). Management of Neonates Born at  $\geq 35 \frac{0}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2018-2894
- Verani, J. R., McGee, L., & Schrag, S. J. (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 59(Rr-10), 1-36.

# ANEXOS

## Ficha de recolección

Calculadora kaiser versus algoritmo convencional para estratificación del riesgo en el manejo inicial de la sospecha de sepsis neonatal temprana, en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Escuela

Fernando Vélez Paiz, noviembre 2018 – enero 2019

### FICHA DE RECOLECCIÓN

Número de ficha:		Número de expediente	
------------------	--	----------------------	--

#### A. Grupo

1. Grupo de estudio (aplicación de calculadora): \_\_\_\_\_
2. Grupo control (manejo convencional): \_\_\_\_\_

#### B. Características biológicas del recién nacidos

1. Sexo F\_\_\_ M\_\_\_
2. Peso al nacer \_\_\_\_\_ (grs)
3. Edad gestacional al nacer \_\_\_\_\_ (Semanas)
4. Edad al ingreso (días de nacidos) \_\_\_\_\_ (Días)

#### C. Patologías al nacimiento

1. Asfixia Si \_\_\_ No\_\_\_
2. Neumonía congénita Si \_\_\_ No\_\_\_
3. Síndrome de distres respiratorio Si \_\_\_ No\_\_\_
4. Síndrome de aspiración de meconio Si \_\_\_ No\_\_\_
5. CIUR Si \_\_\_ No\_\_\_
6. Malformaciones (Especifique) Si \_\_\_ No\_\_\_

#### D. Factores de riesgo de sepsis

1. Rotura de membranas Si \_\_\_ No\_\_\_
2. Tiempo de RPM \_\_\_\_\_ (Horas)
3. RPM  $\geq$ 18 horas Si \_\_\_ No\_\_\_

- 4. Corioamnionitis Si \_\_\_ No\_\_\_
- 5. Fiebre intraparto de origen indeterminado ( $\geq 38$  °C) sin evidencia de corioamnionitis. Si \_\_\_ No\_\_\_
- 6. Infección activa de vías urinarias Si \_\_\_ No\_\_\_
- 7. Colonización recto vaginal por Streptococcus aga-lactie en embarazo actual. Si \_\_\_ No\_\_\_

**E. Parámetros de la calculadora de riesgo y recomendación clínica asignada**

- 1. Edad gestacional \_\_\_\_\_ (semanas) \_\_\_\_\_ (días)
- 2. La temperatura materna más alta antes del parto
- 3. Incidencia de sepsis de inicio precoz
- 4. ROM \_\_\_\_\_(Horas)
- 5. Estatus materno de GBS: Negativo \_\_\_ Positivo \_\_\_ Desconocido \_\_\_\_\_
- 6. Tipo de antibióticos intraparto:
  - a. Antibióticos de amplio espectro > 4 horas antes del nacimiento.
  - b. Antibióticos de amplio espectro 2-3.9 horas antes del nacimiento.
  - c. Antibióticos específicos para GBS > 2 horas antes del nacimiento
  - d. Sin antibióticos ni antibióticos <2 horas antes del nacimiento
- 7. EOS Risk @ Birth: \_\_\_\_\_
- 8. EOS Risk after Clinical Exam: Buena apariencia \_\_\_ Equivoca \_\_\_\_\_ Enfermedad clínica \_\_\_\_\_
- 9. Riesgo estimado: \_\_\_\_\_
- 10. Recomendación clínica
  - a. Sin hemocultivo, sin antibióticos
  - b. Hemocultivo
  - c. Antibióticos empíricos
- 11. Vitales
  - a. Vitales de rutina
  - b. Vitales cada 4 horas durante 24 horas.
  - c. Vitales por UCIN

**F. Manejo antibiótico**

- 1. Uso de antibiótico al nacer: Si \_\_\_ No \_\_\_
- 2. Esquema utilizado: \_\_\_\_\_
- 3. Uso de antibiótico posterior al resultado de hemocultivo: Si \_\_\_ No \_\_\_
- 4. Esquema utilizado: \_\_\_\_\_

### G. Parámetros de laboratorio

	6	12	24	36	48	72	7 días	alta
PCR								
Pro calcitonina								
Leucocitos								
Neutrófilos								
Plaquetas								
I B/N								

### H. Vitales

	Horas					
	4	8	12	16	20	24
FC						
T						
FR						

### I. Hemocultivo

1. Hemocultivo a las 6 horas Si \_\_\_ No\_\_\_
2. Resultado del hemocultivo
  - a. Positivo
  - b. Negativo
  - c. Indeterminado
3. Germen asilado:  
\_\_\_\_\_
4. Perfil de sensibilidad:  
\_\_\_\_\_
5. Perfil de resistencia:  
\_\_\_\_\_
6. Requirió un segundo hemocultivo Si \_\_\_ No\_\_\_
7. Momento del hemocultivo \_\_\_\_\_ (días desde el nacimiento)
8. Resultado del hemocultivo
  - a. Positivo
  - b. Negativo
  - c. Indeterminado
9. Germen asilado:  
\_\_\_\_\_
10. Perfil de sensibilidad:  
\_\_\_\_\_
11. Perfil de resistencia:  
\_\_\_\_\_

## **Evolución**

### ***Morbilidad neonatal***

- |                               |        |        |
|-------------------------------|--------|--------|
| 1. Sepsis temprana            | Si ___ | No ___ |
| 2. Sepsis tardía              | Si ___ | No ___ |
| 3. Neumonía por aspiración    | Si ___ | No ___ |
| 4. Insuficiencia respiratoria | Si ___ | No ___ |
| 5. Atelectasia                | Si ___ | No ___ |
| 6. Hemorragia pulmonar        | Si ___ | No ___ |
| 7. Hipertensión pulmonar      | Si ___ | No ___ |
| 8. Neumotórax                 | Si ___ | No ___ |
| 9. Shock                      | Si ___ | No ___ |
| 10. Intubación                | Si ___ | No ___ |
| 11. Ventilación mecánica      | Si ___ | No ___ |
| 12. Otros (especifique)       | Si ___ | No ___ |
| (_____)                       |        |        |

1. Tiempo de estancia hospitalaria; \_\_\_\_\_ (días)
2. Ingreso a UCI
3. Requirió nuevo cultivo
4. Complicaciones
  - a. Falla multiorgánica Si \_\_\_ No \_\_\_
  - b. Shock séptico Si \_\_\_ No \_\_\_
  - c. Disfunción cardiovascular Si \_\_\_ No \_\_\_
5. **Evolución**
  - a. Alta
  - b. Muerte

Tabla 1A

Comparación por sexo entre recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP. Noviembre 2018 – Enero 2019

		Grupo de estudio				Total		Chi <sup>2</sup>
		Calculadora de riesgo		Grupo de comparación (Norma)		n	%	p
		n	%	n	%			
<b>Sexo</b>	Femenino	22	44.0%	20	40.0%	42	42.0%	0.685
	Masculino	28	56.0%	30	60.0%	58	58.0%	
<b>Total</b>		50	100.0%	50	100.0%	100	100.0%	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 1B

Comparación del peso al nacer y la edad gestacional al nacimiento, entre recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019

Grupo de estudio		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	T de Student
Peso al nacer (gr)	Calculadora de riesgo	50	2962.1	493.7	69.8	0.985
	Grupo de comparación (Norma)	50	2963.8	384.9	54.4	
Edad gestacional al nacer (Semanas)	Calculadora de riesgo	50	37.9	1.4	0.2	0.506
	Grupo de comparación (Norma)	50	38.1	1.3	0.2	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 1C

Comparación de Patologías al nacimiento en los recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019.

		Grupo de estudio				Total		P
		Calculadora de riesgo		Grupo de comparación (Norma)		n	%	
		n	%	n	%			
Síndrome de distrés respiratorio	No	50	100.0	48	96.0	98	98.0	0.153
	Si	0	0.0	2	4.0	2	2.0	
Total		50	100.0	50	100.0	100	100.0	
Síndrome de aspiración de meconio	No	48	96.0	49	98.0	97	97.0	0.558
	Si	2	4.0	1	2.0	3	3.0	
Total		50	100.0	50	100.0	100	100.0	
CIUR	No	41	82.0	42	84.0	83	83.0	0.790
	Si	9	18.0	8	16.0	17	17.0	
Total		50	100.0	50	100.0	100	100.0	
Incompatibilidad de grupo	No	49	98.0	50	100.0	99	99.0	0.315
	Si	1	2.0	0	0.0	1	1.0	
Total		50	100.0	50	100.0	100	100.0	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 1D

Comparación de factores asociados al recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019.

		Grupo de estudio				Total		P
		Calculadora de riesgo		Grupo de comparación (Norma)		n	%	
		n	%	n	%			
Corioamnionitis	No	43	86.0%	42	84.0%	85	85.0%	0.779
	Si	7	14.0%	8	16.0%	15	15.0%	
Total		50	100.0%	50	100.0%	100	100.0%	
Fiebre intraparto	No	48	96.0%	50	100.0%	98	98.0%	0.153
	Si	2	4.0 %	0	0.0%	2	2.0%	
Total		50	100.0%	50	100.0%	100	100.0%	
Infección activa de vías urinarias	No	38	76.0%	44	88.0%	82	82.0%	0.118
	Si	12	24.0%	6	12.0%	18	18.0%	
Total		50	100.0%	50	100.0%	100	100.0%	
Ruptura Prematura de Membrana (RPM)	No	17	34.0%	13	26.0%	30	30.0%	0.383
	<18 h	3	6 %	1	2%	4	4%	
	>18 h	30	60.0%	36	72.0%	66	66.0%	
Total		50	100.0%	50	100.0%	100	100.0%	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 2A

Comparación de parámetros cuantitativos de madre de recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019

Grupo de estudio		N	Media	Desviación estándar	P*
Tiempo de RPM	Calculadora de riesgo	33	26	53.3	0.101
	Grupo de comparación (Norma)	37	28	30.1	
Temperatura materna más alta antes del parto	Calculadora de riesgo	50	36.9	1.2	0.052
	Grupo de comparación (Norma)	50	37.3	0.5	
EOS Risk Birth	Calculadora de riesgo	50	0.16	0.2	0.163
	Grupo de comparación (Norma)	50	0.2	0.4	

\*T de Student; se consideró un valor de significativo si  $p < 0.05$

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 2B

Comparación del desarrollo de sepsis temprana de recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019.

		Grupo de estudio				Total		p
		Calculadora de riesgo		Grupo de comparación (Norma)		n	%	
		n	%	n	%			
Sepsis temprana	No	42	84.0%	39	78.0%	81	81.0%	0.444
	Si	8	16.0%	11	22%	19	19.0%	
Total		50	100.0%	50	100.0%	100	100.0%	

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró un valor de significativo si  $p < 0.05$

Fuente: Ficha de recolección

**Tabla 2C**

**Comparación de la evaluación de riesgo según desarrollo de sepsis temprana y apariencia clínica, en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019**

Grupo de estudio	de Sepsis temprana	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	P	
						Límite inferior	Límite superior				
Grupo de comparación (Norma)	No Buena apariencia	36	0.0594	0.07863	0.01310	0.0328	0.0860	0.01	0.45	0.0001	
	Equívoca	3	1.4867	0.44859	0.25899	0.3723	2.6010	1.17	2.00		
	Total	39	0.1692	0.40587	0.06499	0.0377	0.3008	0.01	2.00		
	Si	Buena apariencia	5	0.2960	0.39494	0.17662	-0.1944	0.7864	0.03	0.97	0.047
		Equívoca	6	2.1267	1.72381	0.70374	0.3176	3.9357	0.69	4.80	
		Total	11	1.2945	1.56912	0.47311	0.2404	2.3487	0.03	4.80	
Calculadora de riesgo	No Buena apariencia	32	0.0600	0.07094	0.01254	0.0344	0.0856	0.00	0.26	0.0001	
	Equívoca	10	0.4890	0.48218	0.15248	0.1441	0.8339	0.14	1.36		
	Total	42	0.1621	0.29840	0.04604	0.0692	.2551	0.00	1.36		
	Si	Buena apariencia	1	0.1500	.	.	.	.	0.15	0.15	NE
		Equívoca	7	1.3214	1.90112	0.71855	-0.4368	3.0797	0.31	5.60	
		Total	8	1.1750	1.80816	0.63928	-0.3367	2.6867	0.15	5.60	

\* NE=No estimable, debido a que se presentó un solo caso.

Chi <sup>2</sup>; se consideró un valor de significativo si p<0.05

Tabla 2D:

Comparación del parámetros de laboratorio con respecto al desarrollo de sepsis temprana, en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP.

Noviembre 2018 – Enero 2019.

Grupo		PCR 6 horas	PCR 24 horas	PCR 72 horas	Leuc 6horas	Leuc 24horas	Leuc 72horas	Neu 6horas	Neu 24horaSs	Neu 72horas
Grupo de comparación (Norma)	No									
	N	39								
	Media	.46	.15	0.00	20,832	16,264	13,030	11,850	7,586	4,911
	Desviación estándar	1.620	0.961	0.000	5,626	3,373	2,494	4,215	2,839	1,151
	Mínimo	0	0	0	10,081	8,500	8,030	4,900	2,645	2,890
	Máximo	6	6	0	36,550	24,430	18,500	23,485	14,600	7,540
	Si									
	N	11								
	Media	6.00	7.64	2.18	23,156	19,234	15,006	14,865	10,268	6,853
	Desviación estándar	4.648	5.427	3.027	5,734	4,975	2,933	4,796	4,254	2,481
Mínimo	0	0	0	12,830	12,190	9,580	5,260	4,135	4,230	
Máximo	12	12	6	30,580	29,600	19,410	19,940	17,600	12,713	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 2E

Comparación del parámetros de laboratorio con respecto al desarrollo de sepsis temprana, en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP.

Noviembre 2018 – Enero 2019

Grupo	PCR 6 horas	PCR 24 horas	PCR 72 horas	Leuc 6horas	Leuc 24horas	Leuc 72horas	Neu 6horas	Neu 24horas	Neu 72horas	
Calculadora de riesgo	de No									
	N	42								
	Media	.43	.71	.43	22,395	20,984	14,351	13,719	9,637	6,644
	Desviación	1.564	2.371	2.050	5,334	19,576	4,065	4,167	3,584	2,658
	Mínimo	0	0	0	14,540	1,902	1,032	6,500	1,030	2,617
	Máximo	6	12	12	36,130	141,180	25,000	22,437	19,200	13,300
	Si									
	N	8								
	Media	5.25	15.75	9.75	29,258	28,050	19,996	13,441	10,229	9604.5
	Desviación	3.845	15.691	10.110	4,038	9,236	2,058	6,478	6,964	5423.6
Mínimo	0	0	0	20,760	14,710	15,800	7,700	3,949	2741.0	
Máximo	12	48	24	32,900	41,300	22,580	22,664	22,000	17995.0	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 3A

Comparación el desarrollo de sepsis temprana, según recomendación clínica, de recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP,

Noviembre 2018 – Enero 2019.

Recomendación clínica		Sepsis temprana				Total	
		No		Si			
		n	%	n	%	n	%
Grupo de comparación (Norma)	Sin hemocultivo y sin antibiótico	36	84	7*	16	43	100
	Hemocultivo	3	60	2	40	5	100
	Hemocultivo y Antibiótico empíricos	0	0	2	100	2	100
	Total	39	78	11	22	50	100
Calculadora de riesgo	Sin hemocultivo y sin antibiótico	40	85	7	15	47	100
	Hemocultivo	2	100	0	0	2	100
	Hemocultivo y Antibiótico empíricos	0	0	1	100	1	100
	Total	42	84.00	8	16.00	50	100

\*De los siete casos en 5 se indicó antibiótico en las primeras 24 horas en base a parámetros de laboratorio y en 2 casos se elevó e diagnóstico de sepsis en las primeras 72 horas también debido a parámetros de laboratorio. En ningún caso se confirmó por hemocultivo.  
Fuente: Ficha de recolección

Tabla 3B

Presencia de factores de riesgo de sepsis temprana en 14 pacientes en quienes la calculadora recomienda omisión de hemocultivo y antibiótico empírico, y que desarrollaron sepsis temprana, en los grupos en estudio.

	GRUPO DE ESTUDIO (CALCULADORA) (n=7)	GRUPO DE COMPARACION (MANEJO CONVENCIONAL) (n=7)	TOTAL
Corioamnionitis	2 (28.5)	3 (42.8)	5 (35)
Fiebre intraparto	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IVU activa	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RPM>18 horas	6 (85.7)	4 (57.1)	10 (71.4)
Temperatura más alta antes del parto			
≤37	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (50)
>37 Y <38	1 (14.3)	4 (57.1)	5 (35.7)
≥38	0 (0)	2 (28.5)	2 (14.2)
Antibióticos antes del parto			
Sin antibiótico o menos de 2 horas antes del nacimiento	4 (57.1)	2 (28.5)	6 (43)
AB específicos > 2 horas	0 (0)	1 (14.3)	1 (7.1)
AB de amplio espectro > 4 horas antes del nacimiento	3 (42.8)	4 (57.1)	7 (50)

Fuente: Ficha de recolección

Fuente: Ficha de recolección.

Tabla 4

Días de antibioticoterapia en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana  
manejados según el protocolo convencional del MINSA (Grupo control), HFVP,

Noviembre 2018 – Enero 2019

AB			DIAS DE RETIRO DE AB				p
			3 DIAS		>3 DIAS		
			n	%	n	%	
Grupo de comparación (Norma)	SEPSIS	No	30	76.9%	9	23.1%	0.001
		Si	3	27.3%	8	72.7%	
	Total		33	66.0%	17	34.0%	

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró un valor de significativo si  $p < 0.05$

Fuente: Ficha de recolección

Fuente: Expediente clínico

Tabla 5

Días de estancia hospitalaria, en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana manejados según la calculadora de riesgo (grupo de estudio) y el protocolo convencional (Grupo control), HFVP, Noviembre 2018 – Enero 2019.

Grupo de estudio			Tiempo de estancia hospitalaria										Total	
			3		4		5		6		7			
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo de comparación (Norma)	Sepsis temprana	No	30	76.9	4	10.3	4	10.3	0	0.0	1	2.6	39	100
		Si	3	27.3	0	0.0	5	45.5	2	18.2	1	9.1	11	100
	Total	33	66	4	8.0	9	18.0	2	4.0	2	4.0	50	100	
Calculadora de riesgo	Sepsis temprana	No	42	100			0	0.0			0	0.0	42	100
		Si	0	0			7	87.5			1	12.5	8	100
	Total	42	84.			7	14.0			1	2.0	50	100	

Fuente: Expediente clínico