



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**OCURRENCIA DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DE
TERCER NIVEL EN PERÚ: ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA**

**OCCURRENCE OF LATE NEONATAL SEPSIS IN A
TERTIARY NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT IN PERU:
SURVIVAL ANALYSIS**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

JOSE ALEXANDER CANTA CALUA

KENIA PAMELA CARPIO CASTRO

ASESOR

YOLANDA PREVOST RUIZ

CO-ASESOR

ROGER HERNANDEZ DIAZ

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dra. Maria Luz Rospigliosi Lopez

Vocal: Dra. Rosa Elizabeth Arana Sunohara

Secretario: Dr. Elmer Hans Zapata Yarleque

Fecha de sustentación: 09 de marzo del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dra. Yolanda Prevost Ruiz

Departamento Académico de Clínicas Médicas - Sección Pediatría

ORCID: 0000-0002-5585-5255

CO-ASESOR

Dr. Roger Antonio Hernandez Diaz

Departamento Académico de Clínica Médicas - Sección Pediatría

ORCID: 0000-0002-1906-9599

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a Dios, nuestras familias y a la investigación.

Alex:

Agradecer profundamente a mi padre (Jose Canta) y madre (Felicita Calua), cuyo amor incondicional, apoyo inquebrantable y sacrificios fueron la base sólida sobre la cual pude construir y completar mis metas.

Kenia:

A Edgarito que el camino es amplio, pero te tengo fe hermanito.
A mi familia, mi mamá (Lily), mis hermanos (Brenda y Edgarito), a los animalitos de la casa, a mi abuelita (Felicidad) y toda mi familia boliviana por su apoyo.
A todas esas personitas especiales de la universidad que me ayudaron en este proceso.
A las personas que ya no están conmigo, mi primo (Alejandro Cromwel), mi papá (Edgar Quispe) y mi abuelito (Agustin Castro).

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Yolanda Prevost y al Dr. Roger Hernandez, les expresamos nuestro más sincero agradecimiento por su valiosa orientación y acompañamiento desde el inicio de este proyecto. Su compromiso, experiencia y dedicación fueron fundamentales para nuestro crecimiento académico y profesional.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado por los investigadores.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DE INFORME DE SIMILITUD

Ocurrencia de sepsis neonatal tardía en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel en Perú:
Análisis de sobrevida

ORIGINALITY REPORT

9% SIMILARITY INDEX	8% INTERNET SOURCES	3% PUBLICATIONS	1% STUDENT PAPERS
-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	-----------------------------

PRIMARY SOURCES

1	cdn.www.gob.pe Internet Source	2%
2	pesquisa.bvsalud.org Internet Source	1%
3	worldwidescience.org Internet Source	1%
4	repository.javeriana.edu.co Internet Source	<1%
5	www.elsevier.es Internet Source	<1%
6	repositorio.unp.edu.pe Internet Source	<1%
7	scielo.iics.una.py Internet Source	<1%
8	www.scielo.cl Internet Source	<1%

ddd.uab.cat

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	01
II. Objetivos	05
III. Materiales y métodos	06
IV. Resultados	11
V. Discusión	16
VI. Conclusiones	24
VII. Referencias bibliográficas	25
VIII. Tablas y gráficos	32
Anexos	

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis neonatal es la tercera causa de muerte neonatal en el mundo. Un estudio multicéntrico global realizado por el Instituto de Métricas y Evaluación de Salud (IMHE) determinó que entre el 10% al 25% de los prematuros admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) desarrollarán sepsis neonatal tardía (STAR). El Perú no cuenta con reportes previos que analicen el riesgo de adquirir esta entidad durante la hospitalización en una UCIN. Esta información aportaría una línea de base para futuras intervenciones e investigaciones en mejora de la calidad de atención sanitaria.

Objetivos: Determinar el tiempo que tardan en desarrollar el primer episodio de sepsis tardía los neonatos atendidos en la UCIN del Hospital Cayetano Heredia (HCH). Determinar el riesgo instantáneo de sepsis tardía en neonatos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) y los demás, según exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana (STEM) y número de días-catéter por tipo de catéter, estos son: catéteres umbilicales de inserción venosa (CUV) y arterial (CUA), y el catéter central de inserción periférica (PICC). **Materiales y métodos:** Cohorte única retrospectiva, entre julio-2021 y junio-2022, de neonatos atendidos en la UCIN del HCH, Lima, Perú que no tuvieron el diagnóstico de STAR al ingreso. Se analizó el tiempo en desarrollar STAR tras la admisión en la UCIN, en general y según factores de riesgo clínico-epidemiológicos relevantes, utilizando el análisis de sobrevida. **Resultados:** Incluimos 314 neonatos, con una incidencia de STAR de 14.65%. El análisis de sobrevida reveló que el 25% de los neonatos admitidos en la UCIN del HCH, desarrollarán STAR en los primeros 9 días de su hospitalización. El tiempo de supervivencia libre de STAR, varía según características del neonato: El 25% de los neonatos de extremo bajo peso al nacer (RNEBP) desarrolla STAR en los primeros 5 días de su hospitalización, los RNMBP a los 7 días y los mayores de 1500 g en los primeros 14 días. La exposición previa a antibioticoterapia por STEM se asocia a menor tiempo libre de sepsis a partir del 8vo-9no día; sin embargo, al realizar el análisis multivariado pierde significancia estadística [HR: 1.77; IC(95%): 0.97-3.20]. El uso de al menos un catéter durante 48 horas reduce el tiempo de aparición de STAR ($p < 0.001$). El tiempo mediano de supervivencia al usar CUA/CUV es 5 días, mientras que del tipo PICC es 3 veces más (14 días). El no uso de catéter, aumenta las probabilidades de supervivencia libre de sepsis tardía por encima del 80%. El riesgo instantáneo de STAR en RNMBP es 4.01 veces mayor [HR: 4.01; IC(95%): 1.85-8.72]

comparado con los demás. El uso de CUA presenta un riesgo instantáneo significativo [HR: 1.18; IC(95%): 1.02-1.37], lo que implica un aumento del 18% en el riesgo de desarrollar STAR en comparación con el día anterior. **Conclusiones:** El 25% de los neonatos admitidos en la UCIN del HCH desarrollaron STAR en los primeros 9 días de su estancia hospitalaria. El uso de CUA se relacionó con un riesgo significativamente mayor de STAR; por cada día adicional de uso, el riesgo de desarrollar STAR aumenta en promedio un 18% (entre 2% y 37%), el riesgo no alcanzó significancia estadística con los demás catéteres. Los neonatos con un peso al nacer menor a 1500 gr presentan un riesgo instantáneo de desarrollar STAR 4 veces mayor que los neonatos con peso al nacer de 1500 gr o más.

Palabras claves: sepsis neonatal tardía, sepsis neonatal tardía con cultivo negativo, cultivo-negativo, análisis de sobrevida, unidades de cuidados intensivos neonatales.

ABSTRACT

Background: Neonatal sepsis is the third cause of neonatal death in the world. A global multicenter study made by the Institute for Health Metrics and Evaluation (IMHE) determined that between 10% to 25% of premature infants admitted to Neonatal Intensive Care Units (NICUs) will develop late-onset neonatal sepsis (LOS). Peru does not have previous reports that analyse the risk of acquiring this entity during hospitalization in a NICU. This information would provide a baseline for future interventions and research to improve the quality of health care. **Objectives:** To determine the time taken to develop the first episode of late-onset sepsis in the NICU of the Hospital Cayetano Heredia (HCH). To determine the instantaneous risk of late-onset sepsis in very low birth weight (VLBW) neonates and the others, according to previous exposure to antibiotic therapy for early neonatal sepsis (EOS) and number of catheter days per type of catheter, these are: umbilical catheters of insertion venous (UVC) and arterial (UAC), and the peripherally inserted central catheter (PICC). **Materials and methods:** Single retrospective cohort, between July-2021 and June-2022, involving neonates treated in the NICU of HCH, Lima, Peru who did not have a diagnosis of LOS upon admission. The time taken to develop LOS after admission to the NICU was analysed overall and

according to relevant clinical-epidemiological risk factors, using survival analysis. **Results:** We included 314 neonates; the incidence of LOS was 14.65%. The survival analysis revealed that 25% of neonates admitted to the NICU of HCH will develop LOS within the first 9 days of hospitalization. The time to LOS-free survival varies according to neonatal characteristics: 25% of extremely low birth weight (ELBW) neonates develop LOS within the first 5 days of hospitalization, VLBW at 7 days and those over 1500 g in the first 14 days. Previous exposure to antibiotic therapy for EOS is associated with shorter LOS-free time from the 8th to 9th day; however, upon multivariate analysis, it loses statistical significance [HR: 1.77; CI(95%): 0.97-3.20]. The use of at least one catheter for 48 hours reduces the time to onset of LOS ($p < 0.001$). The median survival time using UAC/UVC is 5 days, whereas for PICC, it is 3 times longer (14 days). Not using a catheter increases the probability of LOS-free survival to over 80%. The hazard risk of LOS in VLBW is 4.01 times higher [HR: 4.01; CI(95%): 1.85-8.72] compared with the others. The use of UAC presents a significant hazard risk [HR: 1.18; CI(95%): 1.02-1.37], implying an 18% increase in the risk of developing STAR compared to the previous day. **Conclusions:** 25% of neonates admitted to the NICU of HCH developed LOS within the first 9 days of hospitalization. The use of UAC was associated with a significantly higher risk of LOS; for each additional day of use, the risk of developing LOS increases by an average of 18% (between 2% and 37%), although the risk did not reach statistical significance with other catheters. Neonates with a birth weight less than 1500 g have an instantaneous risk of developing LOS 4 times higher than neonates with a birth weight of 1500 g or more.

Keywords: late-onset neonatal sepsis, culture-negative late-onset sepsis, culture-negative, survival analysis, intensive care units neonatal

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una infección caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica grave, de predominio bacteriano, que afecta al recién nacido (RN) en los primeros 28 días de vida y compromete su salud, incluso ocasiona su muerte. Esta condición se puede dar desde el momento del nacimiento hasta las 72 horas de vida, conocida como sepsis neonatal temprana (STEM); por otro lado, si se presenta después de este periodo, se denomina sepsis neonatal tardía (STAR) y su adquisición se asocia al cuidado intrahospitalario (1, 2).

La mortalidad por STEM a nivel mundial se ha reducido; sin embargo, el panorama de STAR es diferente (3, 4), siendo una de las principales consecuencias de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). Esta patología no sólo representa un importante desafío diagnóstico, sino también resulta ser un marcador crucial de la calidad del cuidado y la atención en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

La incidencia de STAR está inversamente relacionada con el grado de madurez, peso al nacer y varía geográficamente del 0.61% al 14% entre los recién nacidos hospitalizados (4). La tasa de infección puede alcanzar desde 14% hasta 27.4% en RN ingresados a una UCIN (5). En Australia se determinó una incidencia de 1.3% de los ingresantes, mientras que Inglaterra e India tienen tasas de incidencia de 1.85/1000 y 9.8/1000 nacidos vivos respectivamente (6-8). Por el contrario, en el Perú tanto en hospitales públicos como en clínicas privadas, la incidencia de sepsis tardía alcanza al 7.4% de los pacientes ingresados y 10.04-10.20/1.000 nacidos vivos (9, 10).

La sospecha clínica de sepsis neonatal tardía está asociada al uso excesivo de antibióticos (4). Un estudio realizado en lactantes concluye que proyectando una duración empírica de 36 horas en un sitio y asumiendo que todas las evaluaciones negativas implicaban un tratamiento empírico con antibióticos, estimaron que se evitarían 1164 dosis en lactantes durante 10 años, mientras se retrasaba una dosis posterior en 13 lactantes con bacteriemia (11). La prolongación de la terapia antibiótica se asocia a mayor tasa de infecciones por hongos, enterocolitis necrotizante, muerte y deterioro neurológico a largo plazo en los sobrevivientes (2, 4, 5, 12, 13).

La ocurrencia de sepsis neonatal tardía se traduce directamente en mayor estancia hospitalaria, que puede prolongarse hasta por 25.1 días, lo cual conlleva a un aumento

riesgo de nuevas infecciones nosocomiales, desarrollo de resistencia antibiótica, mayores costos de gestión sanitaria y además, esto implica una disminución en la disponibilidad de atención médica en centros especializados, principalmente en países como el nuestro, donde la capacidad para satisfacer la demanda es limitada (2, 14).

Siendo STAR una causa importante de morbimortalidad neonatal en el Perú (15), determinar el riesgo de adquirir esta patología en una UCIN es una oportunidad estratégica para sentar las bases de intervenciones que mejoren nuestras prácticas clínicas y el manejo neonatal intrahospitalario. Esta es una contribución a la prevención primaria y la mejora de la terapia antibiótica de STAR en un entorno hospitalario específico.

La sepsis neonatal ha sido conceptualizada por múltiples instituciones dedicadas a su vigilancia como la CDC (16), NEOKISS (17, 18) y MINSA (19) siendo estas últimas dos las que presentan tanto criterios clínicos y laboratoriales como el cultivo microbiológico en su definición. Ambas se diferencian en el tipo de población que abarcan; el sistema de vigilancia de NEOKISS y los criterios de Haque se restringen a prematuros mientras que la definición del MINSA se aplica a todo neonato, sin distinción (16-21).

Las STAR se dividen en dos tipos, la primera es STAR confirmada -en la que coinciden tanto sistemas de vigilancia como expertos en el tema-, que es el aislamiento de un patógeno a través de una muestra de sangre obtenida a partir de las 72 horas posteriores al nacimiento (16-20). En el caso de aislarse un germen comensal o *Staphylococcus coagulasa negativo* (CoNS) se requiere unos criterios adicionales según la guía utilizada (16) (Anexo 1).

Por otro lado, el segundo tipo de STAR es la que no presenta un crecimiento microbiológico en una muestra de sangre, y es conocida como sepsis neonatal tardía con cultivo negativo (STAR-CN). Su definición incluye criterios clínicos y laboratoriales en combinaciones variables según la guía utilizada (18, 19, 20). Dada la amplia heterogeneidad en la definición, en el presente estudio emplearemos la guía del MINSA que se utilizó en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) en el año 2021, ya que es la más actualizada y representativa de la población neonatal peruana (19). Según esta guía, STAR es la presencia de síntomas sugestivos de una infección sistémica en un recién nacido después de las primeras 72 horas de vida, con crecimiento microbiológico en un cultivo positivo en sangre y/o LCR. A su vez, STAR-CN está conceptualizada como la

presencia de criterios clínicos sugerentes de infección, con al menos 01 criterio laboratorial alterado y/o mantenimiento de terapia antibiótica mayor o igual a 5 días, por decisión del médico tratante según evolución del recién nacido después de las primeras 72 horas de vida, sin crecimiento microbiológico en una muestra sanguínea y/o LCR.

La etiología de las STAR es diversa, siendo responsables en orden decreciente de frecuencia, las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales (CLABSI); las infecciones que afectan al tracto urinario (ITU); neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), especialmente en prematuros; meningoencefalitis (MEC) y la menos frecuente endocarditis (22).

Uno de los factores más fuertemente asociados a STAR, inclusive a patógenos multidrogosresistentes (MDR), fueron la prematuridad y el bajo peso al nacer (BPN) (23). En un estudio caso-control, se concluyó que el soporte ventilatorio, la nutrición parenteral total y la presencia de un catéter de vía central se asocian significativamente a STAR por gram negativos (7).

El uso de un catéter venoso central (CVC) en un neonato se determinó como el principal factor de riesgo para STAR y en consecuencia para las CLABSI (24). Los neonatos pueden portar catéteres umbilicales, ya sea de inserción arterial (CUA) o venosa (CUV), y también catéteres de inserción periférica (PICC) y de inserción central (CVCIC). Estos dispositivos médicos son importantes para el soporte vital y nutricional, especialmente de los recién nacidos con muy bajo peso (RNMBP); sin embargo, se asocian a la colonización y posterior infección. Las CLABSI están fuertemente relacionadas al uso prolongado del catéter, la necesidad de nutrición parenteral y el número de intentos al insertar el catéter (25).

El diagnóstico de STAR es un reto para el médico, debido a que el estándar de oro no siempre nos permite un diagnóstico certero; la sensibilidad del hemocultivo varía desde el 98% hasta 60% (2, 26, 27), concluyendo que las principales causas de negatividad son: el insuficiente inóculo de sangre extraído, la obtención de la muestra y verificación de los resultados muy tempranamente (11, 27). Un estudio realizado en una UCIN de Brasil concluyó que la proporción STAR fue 73.10% mientras que la proporción de STAR-CN fue 26.90%, siendo esta última más frecuente en RNMBP (28). Estos datos difieren de lo que señalan reportes no publicados por expertos en el tema, una proporción de 1:2 entre

STAR (35.4%) y STAR-CN (64.6%) entre los años 2019 y 2023 en el HCH. Debido al incremento de casos de STAR-CN en la unidad, se plantea un análisis descriptivo sobre las proporciones, características clínicas y laboratoriales de STAR confirmada versus STAR-CN.

En un estudio multicéntrico entre el 2000 y 2010 se determinó que entre el 10 al 25% de los bebés prematuros admitidos en las UCIN desarrollarán STAR y que finalmente será responsable del 10-20% de las muertes (29). Hasta la fecha, los estudios mayormente son enfocados en la mortalidad, se han descrito en USA, Brasil y Perú; sin embargo, pocos estudios globales que han abordado el riesgo de adquirir STAR, que consecuentemente puede generar la muerte (5, 28, 30).

Bajo este panorama, el presente estudio tiene como objetivo principal determinar el riesgo que tiene un recién nacido atendido en la UCIN del HCH de desarrollar sepsis neonatal tardía, y específicamente el momento en el que ocurre este evento, durante su estancia hospitalaria. Así contribuiremos con una línea de base que aporte los períodos críticos de alerta para futuras intervenciones de mejora continua. Finalmente, exploraremos los principales factores relacionados con su aparición para aportar a la focalización de medidas preventivas.

II. OBJETIVOS

a. Principal

- Determinar el tiempo que tardan en desarrollar el primer episodio de sepsis tardía los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Cayetano Heredia.

b. Secundarios

- Comparar el tiempo que tardan en desarrollar su primer episodio de sepsis tardía los neonatos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Cayetano Heredia según sexo, edad gestacional, peso al nacer, exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana y uso de catéter.
- Determinar el riesgo instantáneo de sepsis tardía en neonatos de muy bajo peso al nacer y los demás, según exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana y número de días-catéter por tipo de catéter.
- Determinar la proporción y comparar las características clínicas-laboratoriales de sepsis neonatal tardía confirmada y sepsis neonatal tardía con cultivo negativo.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño

Se optó por un diseño de cohorte retrospectiva única utilizando una base de datos secundaria de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia, Lima- Perú, que fue recolectada de julio del 2021 a junio del 2022.

b. Población:

Los criterios de inclusión son: (1) todo paciente que ingresa a la UCIN del HCH y (2) no presente el diagnóstico de sepsis tardía al ingreso.

Se excluirán aquellos neonatos que no presenten el registro completo de las variables de interés.

c. Muestra

- A. Población diana: cualquier neonato que ingresa a una UCIN del Perú.
- B. Población accesible: cualquier neonato que ingresa a la UCIN del HCH sin el diagnóstico de sepsis neonatal tardía y que tenga el registro completo de las variables de interés para el estudio.
- C. Tamaño muestral: al ser un estudio de tipo cohorte única, ingresan al estudio todos los pacientes en el periodo de seguimiento (32). La estimación de las curvas de supervivencia no requiere cálculo de tamaño de muestra; sin embargo, la estimación del riesgo instantáneo ajustado por covariables sí; el muestreo será de manera consecutiva, por conveniencia, y el tamaño seguirá la regla general de 10 eventos por cada variable incluida en el modelo de regresión.

d. Definiciones operacionales de variables

- A. Sepsis neonatal tardía confirmada (STAR): Presencia de síntomas clínicos sugestivos de una infección sistémica en un recién nacido después de las primeras 72 horas de vida, con crecimiento microbiológico en un cultivo positivo en sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) o prueba molecular que identifique un patógeno.

La detección precoz de cualquier síntoma o signo sugiere la posibilidad de STAR, estos fueron descritos inicialmente en Estados Unidos (EE. UU.) en el 2017; y son utilizadas como recurso para la guía del ministerio de salud de Perú (31).

- Generales: fiebre, inestabilidad térmica, no luce bien, pobre alimentación o tolerancia oral
- Sistema respiratorio: apnea, dificultad respiratoria (taquipnea, retracciones, quejido, aleteo nasal), cianosis
- Sistema cardiovascular: taquicardia no explicable por factores extrínsecos, disminución de la variabilidad de la FC, bradicardia, hipotensión, palidez, llenado capilar >3 seg, piel moteada o reticulada, piel fría
- Sistema gastrointestinal: distensión abdominal, vómitos, diarrea, hepatomegalia
- Sistema renal: oliguria
- Sistema neurológico: irritabilidad, letargia, temores, convulsiones, hiporreflexia, tono muscular alterado, respiración irregular, fontanela llena, llanto estridente
- Sistema hematológico: ictericia, esplenomegalia, petequia, lesiones purpúricas, signos de sangrado

B. Sepsis neonatal tardía con cultivo negativo: Presencia de criterios clínicos sugerentes de infección, con al menos 01 criterio laboratorial alterado y/o mantenimiento de terapia antibiótica \geq 05 días, por decisión del médico tratante con el Equipo de Vigilancia Antibiótica Neonatal según evolución del recién nacido después de las primeras 72 horas de vida, sin crecimiento microbiológico en una muestra sanguínea y/o LCR.

a. Criterios clínicos muy sugerentes de infección

- Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ o inestabilidad térmica
- Taquicardia y/o disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (FC)
- Apneas persistentes de nueva aparición

- Aumento significativo de la necesidad de soporte ventilatorio (intubación)
- Pobre perfusión tisular periférica
- Mal estado general
- Inestabilidad hemodinámica

b. Criterios laboratoriales

- Acidosis metabólica con exceso de bases > -10 , sin otra explicación posible
- Hemograma con características patológicas: recuento total de glóbulos blancos >20.000 o $<5.000 \times 10^9/L$, aumento de la relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales > 0.16 , recuento de plaquetas $<100.000/ml$
- Proteína C reactiva >10 mg/dl

C. Neonato sin infección: Se define como aquel recién nacido dentro de los primeros 28 días de vida que no presenta clínica sugerente de sepsis neonatal tardía después de las primeras 72 horas de vida, ni crecimiento microbiológico en una muestra de sangre y/o LCR.

D. El resto de las variables utilizadas para el análisis de sobrevida y del riesgo instantáneo, además del análisis descriptivo y comparativo de STAR versus STAR-CN se adjunta en el Anexo 2.

e. Procedimientos y técnicas

Se seleccionó a los neonatos que ingresaron a la UCIN, del HCH entre el periodo desde julio del 2021 hasta junio del 2022 en Lima, Perú y que no presentaron diagnóstico de sepsis neonatal tardía al ingreso. Para la identificación de historias clínicas y su seguimiento se usó la base de datos del servicio de neonatología y la base de recolección de datos de vigilancia de infecciones intrahospitalaria relacionada al uso de catéteres de la UCIN-HCH, con previa autorización del comité de ética del hospital. Se registró la información en hojas de cálculo con el software SPSS versión 28 y R-studio versión 4.3.2.

Para los datos de sobrevida, se calculó el tiempo hasta el evento de interés (primer episodio de STAR o STAR-CN), es decir desde la fecha que ingresa a la UCIN hasta la ocurrencia del evento o en su defecto, su retiro (censura). Posterior a ello, los datos fueron digitalizados inicialmente en formato Excel y luego ingresados al software R-studio versión 4.3.2 para su análisis respectivo.

Aspectos éticos del estudio

Para la tabulación de datos se sustituyó los nombres de los pacientes por códigos numéricos (que corresponde al orden de llegada) y no se registraron identificadores de los participantes como nombre, apellido, iniciales, DNI, número de historia clínica, con el fin de preservar su anonimato.

Toda información recolectada por diversos recursos informativos fue sistematizada y guardada en hojas de cálculo de Excel, cuyo acceso fue encriptado y restringido solo a los investigadores para resguardar la confidencialidad de los datos.

Dado que los datos fueron obtenidos de una fuente de datos secundaria, no fue necesario solicitar consentimiento informado.

f. Plan de análisis

Todo análisis estadístico se realizará con el software SPSS versión 28 y R-studio 4.3.2.

Estadística descriptiva

Se caracterizó a la población según las variables clínicas-epidemiológicas planteadas, utilizando en el caso de variables cualitativas las proporciones y tablas de frecuencias, mientras que en las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar si tienen distribución normal, o mediana y rango intercuartílico si no tienen distribución normal)

Estadística inferencial

Se determinó la probabilidad acumulada de desarrollar al menos un episodio de sepsis tardía utilizando el método de Kaplan-Meier. Las medianas en días hasta el primer episodio de sepsis neonatal tardía se calcularon por covariables de interés (sexo, edad gestacional, peso al nacer, exposición previa a antibióticos por STEM y uso de catéter) y

las curvas de Kaplan-Meier se compararon utilizando la prueba estadística de Log-Rank en el caso de que no se cruce, y la prueba de Tarone-Ware en caso de que sí lo hagan.

Se utilizó el modelo de regresión de riesgo proporcionales de Cox para calcular el Hazard ratio (HR) entre las curvas de supervivencia de neonatos con peso <1500 gr (RNMBP) y los otros neonatos, ajustando por las siguientes variables: exposición previa a antibióticos por sepsis neonatal temprana y número de días-catéter por tipo de catéter (CUA, CUV y PICC).

IV. RESULTADOS

Este estudio ha incluido a los neonatos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia que no presenten diagnóstico de sepsis neonatal tardía (STAR) como motivo de ingreso, desde julio-2021 hasta junio-2022 en Lima, Perú. Durante el periodo de seguimiento ingresaron 314 pacientes al estudio. No se excluyó a ningún neonato debido a que todos los participantes contaban con un registro completo de las variables de interés (Anexo 3).

Características generales de la población en general

El 59,9% de los neonatos fue de sexo masculino. La edad gestacional varía entre 23 y 41 semanas, con una media de 34 ± 4 semanas. El peso al nacer de los participantes se distribuyó entre 530 y 5875 gr, con una media de 2382.23 ± 981.3 gr. El detalle de las características demográficas y clínicas de la población se especifica en la Tabla 1 y 2.

La incidencia de sepsis neonatal tardía (STAR) fue del 14.65%. Diagnosticada en 46 pacientes ya sea por cultivo positivo (23 neonatos), o por clínica y exámenes de laboratorio sugestivos con cultivo negativo (23 neonatos).

En cuanto al uso de catéter durante 48 horas antes del evento (STAR) o su retiro (censura), se observa que el 20,1% (63) de los neonatos usó catéter, ya sea de tipo CUA/CUV (11,1%) o PICC (8,9%). Entre los pacientes que usaron catéter, independientemente de su tipo, el tiempo de exposición osciló entre 2 y 49 días, el promedio de permanencia del catéter fue $3,31 \pm 4,66$ días y su rango intercuartílico entre 2 y 7. El 50% tuvo el catéter entre 8 y 9 días.

Objetivo principal: Análisis de sobrevida

El tiempo hasta la aparición de STAR para el 75% de los neonatos es de 9 días a más (Gráfico 1). De la misma manera, se puede observar que aproximadamente en los primeros 8 a 9 días, el riesgo de adquirir STAR tiene un crecimiento acelerado y a partir de ese día, el riesgo tiene una ligera desaceleración (Gráfico 2).

Objetivo secundario 1: Análisis de sobrevida según características

Con la finalidad de determinar el tiempo que tardan en desarrollar su primer episodio de sepsis tardía los neonatos atendidos en la UCIN según características clínicas, se

determinó mediante el análisis de sobrevida;

(a) Sexo: Se observa que el tiempo hasta la aparición de STAR del 75% de los neonatos del sexo masculino es ligeramente menor (8 días) comparado con los de sexo femenino (9 días). Pero, no se observan diferencias significativas en las probabilidades de desarrollar STAR durante la estancia hospitalaria según el sexo de los neonatos (Gráfico 3)

(b) Peso al nacer: El 25% de los RNEBP desarrolla STAR durante los primeros 5 días de la estancia hospitalaria, los pacientes con RNMBP a los 7 días de su hospitalización mientras que en el caso de los neonatos mayores a 1500 gr, recién a los 14 días de hospitalización.

La prueba de Log-Rank de comparación de curvas de sobrevivencia indica que las diferencias entre las curvas según peso son significativamente diferentes ($p < 0.001$) (Gráfico 4).

(c) Edad gestacional (EG): La EG se agrupó en base a la Academia Americana de Pediatría (AAP). Los neonatos clasificados como pretérmino extremo (≤ 28 sem) tienen un tiempo de supervivencia mediana antes de la aparición de STAR de 6 días; a diferencia del otro extremo, que son los neonatos a término (37 sem a más) tienen un tiempo de supervivencia mediana 3 veces mayor (19 días).

Las comparaciones múltiples (de 2 en 2) de las curvas de sobrevida indican que únicamente las probabilidades de supervivencia libre de STAR de los neonatos pretérmino extremo son significativamente menores comparados con los otros cuatro grupos ($p < 0.001$) (Gráfico 5).

(d) Exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana (STEM): La exposición a antibióticos las primeras 72 horas de vida del recién nacido incrementa el riesgo de desarrollar STAR. Observar que, si bien en los primeros días las probabilidades de supervivencia son muy similares, tanto para los expuestos como los no expuestos a antibióticos, a partir del 8vo y 9no día las probabilidades de supervivencia libre de sepsis neonatal tardía disminuye a mayor velocidad en los expuestos a antibióticos ($p < 0.05$) (Gráfico 6).

(e) Uso de catéter: El uso de al menos un catéter durante 48 horas antes del desarrollo de

STAR, o en su defecto censura, reduce significativamente el tiempo transcurrido hasta la aparición de STAR ($p < 0.001$), en consecuencia, aumenta significativamente el riesgo de la ocurrencia del evento. Por otro lado, en aquellos neonatos que no usaron catéter al menos durante 48 horas antes del evento, las probabilidades de supervivencia es decir libre de STAR, están por encima del 80% (Gráfico 7).

(f) Tipo de catéter: La presencia de catéter de inserción arterial (CUA) o venosa (CUV) durante al menos 48 horas antes del evento, aumenta el riesgo de STAR comparados con el catéter de inserción periférica (PICC), observar que el tiempo de supervivencia mediana antes de la sepsis con los tipos CUA/CUV es de 5 días mientras que con el catéter de tipo PICC, el tiempo mediano de supervivencia es casi 3 veces más (14 días). Cuando no se usa ningún catéter al menos durante 48 horas antes del evento, las probabilidades de supervivencia están por encima del 80% ($p < 0.001$) (Gráfico 8).

Objetivo secundario 2: Análisis del riesgo instantáneo

Inicialmente, se analizó el riesgo de sepsis neonatal tardía considerando únicamente la presencia de muy bajo peso al nacer, mediante un modelo de Cox.

El riesgo instantáneo estimado de STAR en neonatos de RNMBP (menor a 1500 gr), es de 4 a 1 comparado con los neonatos con peso al nacer de 1500 a más [HR: 4.01; IC (95%): 1.85 - 8.72]. Las curvas de sobrevida estimadas se muestran en el gráfico 9. El tiempo mediano estimado de supervivencia sin sepsis en el grupo de neonatos de RNMBP es de 12 días [IC (95%): 1.93 - 22.1].

A continuación, se analizó el riesgo instantáneo de STAR en neonatos con RNMBP, controlando el efecto de exposición previa a antibioticoterapia por STEM y número de días-catéter por tipo de catéter (CUA, CUV y PICC) (Tabla 3).

El riesgo instantáneo de sepsis tardía en neonatos de muy bajo peso (RNMBP) es 4.01 veces mayor y estadísticamente significativo [HR: 4.01; IC (95%): 1.85 - 8.72]. Según sexo, el riesgo estimado (HR: 0.88) es menor en los varones, pero no hay diferencia significativa entre género. En cuanto a la exposición previa a antibioticoterapia por STEM no se observan diferencias significativas entre los expuestos y no expuestos al tratamiento.

La variable número de días-catéter fue dividido según el tipo de catéter que se usó en el servicio, estos fueron CUV, CUA y PICC. El uso de CUA presenta un riesgo instantáneo

significativamente mayor [HR: 1.18; IC (95%): 1.02 - 1.37], por cada día adicional de uso de CUA el riesgo de desarrollar STAR aumenta en un 18% $[(1.18-1) * 100]$. En contraste, con el resultado de número de días CUV que, a pesar de tener menor riesgo, no es estadísticamente significativo y no se pueden hacer afirmaciones respecto a la relevancia clínica [HR: 0.88; IC (95%): 0.97 - 3.20]. El riesgo instantáneo del uso de PICC es de 0.92 veces [IC (95%): 0.86 - 0.99, este resultado tiene significancia estadística, mas no clínica.

Objetivo secundario 3: Proporciones y comparación de características clínica-laboratoriales de STAR versus STAR-CN

Tomando en cuenta que, el número de pacientes con diagnóstico de STAR fue de 46 neonatos con una proporción de 50% de STAR y STAR-CN, se determinó las características demográficas según el tipo. Se observa que, el sexo masculino es ligeramente mayor en STAR-CN (13) versus STAR (12). En cuanto al peso al nacer, si el neonato tiene mayor o igual a 1000 gr, las proporciones son similares entre STAR y STAR-CN, sin embargo, en neonatos con extremo bajo peso (RNEBP) se observa una mayor proporción en STAR (34.78%) versus STAR-CN (13.04%). De igual manera, en la edad gestacional se observa una mayor proporción de pretérmino extremo en STAR (52,17%) versus STAR-CN (30,43%) (Tabla 4).

Acerca de las características clínicas consideradas parte de los criterios para sepsis neonatal tardía, no se encontró diferencias significativas según la prueba de Fisher entre STAR versus STAR-CN (Tabla 5). Sin embargo, las características menos frecuentes en ambas condiciones fue el llenado capilar > 2 seg (42 negativos) y la inestabilidad térmica (38 negativos). En la comparación de los criterios laboratoriales, se encontró diferencias significativas según la prueba de Fisher ($p \leq 0.05$) en la acidosis metabólica sin causa explicable, resultando positivo en STAR (10 neonatos) versus en STAR-CN (2 neonatos), en el resto de las pruebas no se encontraron diferencias significativas. Cabe mencionar que, la tasa de neutrófilos inmaduros / totales fue negativa en todos los pacientes con diagnóstico de STAR y STAR-CN, seguido de la proteína C reactiva (44 negativos) (Tabla 6).

La exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana (STEM) muestra similitudes notables entre STAR y STAR-CN, tanto en el uso de catéter como en la tasa

de mortalidad. Sin embargo, se observa una leve mayor frecuencia en STAR (6 fallecidos) en comparación con STAR-CN (4 fallecidos), esta diferencia no es significativa según la prueba de Fisher. La media de número de días de terapia antibiótica por sepsis neonatal tardía es de 7.43 días por STAR versus 7.61 días por STAR-CN, y no se encontraron diferencias significativas según la prueba no paramétrica de comparación de grupos independientes ($p=0.102$) (Tabla 7).

La causa según historia clínica más frecuente de STAR fue CLABSI (10 pacientes) versus en STAR-CN fue NAC (2 pacientes). El germen más aislado fue CoNS (7 pacientes) (Tabla 8).

V. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal tardía (STAR) sigue siendo una de las principales causas de infección nosocomial neonatal en las UCIN (3,4). La tasa de infección puede alcanzar desde 14% hasta 27.4% en RN ingresados a una UCIN (5). Nuestro estudio determinó una incidencia de STAR en un año de 14.65% de los neonatos ingresados en la UCIN del HCH. Este hallazgo destaca la importancia de la vigilancia y el control de infecciones en entornos hospitalarios. Además, sirve como un marcador crucial de la calidad del cuidado y la atención de esta unidad.

Este es el primer estudio realizado en nuestro medio, en población neonatal que ingresa a la UCIN del HCH sin diagnóstico previo de STAR durante un período de 1 año, con el objetivo de determinar el tiempo que tardan los neonatos en desarrollar el primer episodio de STAR.

Nuestro estudio reveló que el 25% de los neonatos admitidos en la UCIN del HCH desarrollaron STAR en los primeros 9 días de su estancia hospitalaria, lo cual es consistente con estudios previos que han identificado la sepsis neonatal tardía como una de las principales causas de morbilidad en el primer mes de vida (29). En un estudio brasileño realizado en RNMBP, si bien también reportaron casos de STAR durante los primeros 9 días de estancia hospitalaria, la proporción de pacientes fue marcadamente menor, solo el 10% de los neonatos con peso menor a 1500 gr desarrolló STAR durante ese periodo (28). Esta disparidad en el análisis de sobrevivencia entre los dos estudios podría atribuirse a diversos factores, como las variaciones en las prácticas de atención neonatal, las características demográficas de la población, los implementos necesarios otorgados por el gobierno para el diagnóstico de STAR, siendo crucial implementar estrategias efectivas de prevención y manejo de infecciones en la UCIN del HCH.

Se llevó a cabo una comparación del tiempo requerido para el desarrollo del primer episodio de sepsis tardía en neonatos ingresados en la UCIN, según características clínicas.

Los resultados revelaron que, a pesar de que el sexo masculino fue más frecuente y de igual manera, en otros estudios descriptivos (9, 28); esta condición no implica un riesgo significativo aun siendo una variable controlada por otros factores asociados.

Analizando peso al nacer, el 25% de los RNEBP (menor a 1000 gr) desarrolla STAR durante los primeros 5 días de su internamiento, los RNMBP a los 7 días, a diferencia de los neonatos con peso de 1500 gr a más, recién a los 14 días de su estancia hospitalaria; de manera similar, se reporta según la edad gestacional, ya que el neonato pretérmino extremo presenta un tiempo de supervivencia mediana antes de la aparición de STAR de 6 días, significativamente menor comparados con los otros grupos. La razón del porqué los RNEBP y/o pretérminos extremos tienen mayor riesgo de desarrollar STAR es multifactorial, sin embargo, se postula principalmente a la presencia de un: (a) sistema inmunitario inmaduro, con menor capacidad de respuestas efectoras, debido a un período de gestación más corto, es posible que carezcan de anticuerpos protectores transmitidos por la madre, ya que estos tienen a transferirse con mayor frecuencia a partir de la semana 28 del embarazo y (b) mayor requerimiento de procedimientos invasivos, siendo estos necesarios para garantizar su supervivencia y bienestar del neonato, dispositivos médicos como ventilador mecánico, catéteres venosos centrales (CVC) están fuertemente asociados con el desarrollo de una infección nosocomial (33, 34). Diversos estudios reportan de manera similar, una mayor frecuencia de STAR en neonatos con peso menor a 1000 gr y/o pretérminos (9, 28, 34), recomendando una extrema precaución en el manejo hospitalario de este grupo etario.

La exposición previa a antibioticoterapia debido al diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal temprana (STEM) durante las primeras 72 horas de vida del recién nacido, incrementa el riesgo de desarrollar STAR, especialmente a partir del 8vo-9no día. Similar a diversos estudios, en Australia se determinó que la exposición a antibióticos durante 4 días por sospecha de STEM se asoció a mayor probabilidad de desarrollar STAR en RNEBP (35), de igual manera en México, concluyó que la exposición a antibióticos por 5 días aumenta el riesgo de STAR en RNMBP [RR: 21.1; IC(95%): 6.5 - 68.9] (36). A pesar de que, en las investigaciones ya mencionadas, se realizaron en población de RNEBP y RNMBP, en nuestro estudio que abarcó, a todos los neonatos sin distinción del peso, este hallazgo también se comprobó en el análisis bivariado; pero no al controlar esta variable por otros factores, es decir, pierde significancia estadística cuando se hace el análisis multivariado.

El uso de un catéter durante al menos 48 horas reduce significativamente el tiempo de aparición de STAR. Por otro lado, en los neonatos que no usaron catéter, sus

probabilidades de desarrollar STAR fueron menores al 20%. Igual que en investigaciones previas, estos concluyeron que la presencia de un catéter venoso central (CVC) es un factor de riesgo para el desarrollo de STAR (28). Un estudio realizado en EE. UU. determinó que la presencia de CVC fue el mayor factor de riesgo para una infección en el torrente sanguíneo, los neonatos con catéter tenían un riesgo de 9.3 veces mayor de desarrollar STAR en comparación de los que no portaron un catéter [IC(95%): 5.87 - 14.77] (34). Si bien es cierto que la presencia de un catéter es un potente factor de riesgo; el nivel de capacitación del personal sanitario involucrado, el número de intentos, la adecuada fijación del catéter, así como la estandarización del procedimiento, son factores que deben ser estudiados a posterioridad.

El tiempo de permanencia de un catéter hasta la ocurrencia de STAR, varió dependiendo del tipo de CVC. Cuando el catéter era CUA/CUV, el tiempo de supervivencia mediana fue de 5 días, mientras que con el PICC fue de 14 días, 3 veces más. Con respecto a otros estudios se encontró de manera similar, el tiempo medio de permanencia de CUA antes de STAR fue de 4.4 días (1-20 días) y del CUV fue de 6 días (1-21 días) (37). En cuanto al tiempo de permanencia del PICC, los estudios muestran una considerable variabilidad, con un rango que oscila entre 14 y 35 días (38, 39), siendo nuestro estudio parte del rango inferior. El motivo por el cual el PICC tiene un mayor tiempo de permanencia es debido a que es una técnica segura, conveniente y eficaz. Se caracteriza por su simplicidad, alta tasa de éxito, pocas complicaciones y resistencia a la hiperosmolaridad (38, 40). Además, solo es llevada a cabo por personal capacitado y está asociada con menos complicaciones cuando se inserta en el miembro superior (40).

El riesgo instantáneo estimado de STAR en RNMBP (menor a 1500 gr), es de 4 a 1 comparado con los neonatos con peso al nacer de 1500 gr a más [HR: 4.01; IC (95%): 1.85 - 8.72]. El tiempo mediano estimado de supervivencia sin sepsis en el grupo de RNMBP es de 12 días [IC (95%): 1.93 - 22.1]. En un estudio de cohorte en Brasil determinó que el HR para el tiempo transcurrido hasta STAR fue de 1.76 [IC (95%): 1.31 - 2.36; $p < 0.01$] del día 0 al 36 (28). Estos resultados indican las diferencias en la tasa de ocurrencia de STAR en RNMBP entre estas dos ubicaciones geográficas, a pesar de que en ambos presentan un riesgo significativo, ser atendido en una unidad peruana de tercer nivel representa 4 veces más riesgo en desarrollar STAR en comparación con ser atendido en una unidad en Brasil. A diferencia del estudio brasileño, nuestro Hazard ratio tiene un

intervalo de confianza más amplio, que varía de 1.85 a 8.72, de menor precisión, esto puede atribuirse al menor tiempo de seguimiento que limita el tamaño muestral. Sin embargo, nuestra estimación puntual sigue siendo considerablemente más alta.

Esto proporciona sugerencias para futuras investigaciones que podrían dilucidar las diferencias observadas en las tasas de STAR entre los neonatos nacidos en Perú versus Brasil. Se podría incluir estudios adicionales sobre los procedimientos realizados en los primeros días de vida, la evaluación de estrategias preventivas específicas y la identificación de los determinantes sociales y ambientales que sean objetos de proyectos de mejora de calidad, con el fin de disminuir el riesgo de adquirir STAR.

Se realizó el análisis del riesgo instantáneo de STAR en neonatos con RNMBP según características clínicas, siendo así el sexo y la exposición previa a antibioticoterapia por STEM no estadísticamente significativos.

La variable número de días-catéter fue dividido según el tipo de catéter que se usó en el servicio, estos fueron CUV, CUA y PICC. Por cada día adicional de uso de CUA, el riesgo de desarrollar STAR aumenta en promedio un 18% (entre 2% y 37%) [HR: 1.18; IC(95%): 1.02 - 1.37], no se encontró este hallazgo con los demás catéteres. Esto puede deberse a que los catéteres umbilicales de inserción arterial (CUA) son dispositivos que tienden a estar más expuestos a la manipulación por la toma de muestras sanguíneas tempranamente, es decir, los primeros días de vida; a diferencia de los CUV/PICC que por lo común tienen el uso restringido a la alimentación parenteral o tratamiento antibiótico.

Los catéteres umbilicales son con frecuencia la primera opción para el acceso vascular, por dos razones principalmente: (a) son fáciles de insertar, el CUV se coloca directamente en una vena abierta y (b) son rápidos para llevar a cabo el tratamiento correspondiente en neonatos críticamente enfermos (39). El tiempo de permanencia antes del aumento significativo de riesgo de STAR varía después del 5to al 14vo día (37, 39, 41). Por esta razón la mayoría de las UCIN no utilizan estos catéteres más de 7-10 días, al igual que en el servicio de UCIN del HCH. Sin embargo, nuestro estudio reporta un tiempo de supervivencia mediana libre de sepsis de 5 días, y considerando que por cada día adicional de uso del CUA, el riesgo de adquirir STAR aumenta en un 18%. Se recomienda limitar el uso de catéteres CUA/CUV hasta máximo 5 días, y en caso de necesitar un acceso

vascular por más tiempo, considere usar otro tipo de catéter que tenga menor riesgo de desarrollar STAR.

Numerosos estudios respaldan que el uso de PICC parece estar asociado con una tasa de infección más bajas en comparación con los CUA/CUV (42, 43). Un estudio no encontró puntas de catéter colonizadas en el grupo PICC, en comparación con el 29.72% del grupo CUV/CUA, esta diferencia resultó significativa entre ambos grupos (42). Otro estudio de cohorte realizado en Portugal llevó a cabo una correlación parcial para evaluar la asociación entre CUV/CUA versus PICC y sus complicaciones, controlando la permanencia del catéter, determinó que el PICC tiene una correlación positiva versus en los catéteres umbilicales, negativa (44). La razón de porque los catéteres umbilicales presentan mayor incidencia de infección, podría estar en relación con el proceso de necrosis del muñón durante los primeros días de vida del neonato, proporcionando un ambiente propicio para el crecimiento de bacterias y otros microorganismos. La asepsia adecuada y la estandarización del procedimiento son fundamentales para prevenir infecciones en recién nacidos.

Dada la alta incidencia de complicaciones asociadas a catéteres umbilicales, las guías recomiendan la retirada temprana de los CUA/CUV, seguido de la inserción de un PICC para acceso vascular en las UCIN (45). Sin embargo, algunos estudios contemplan la posibilidad de acotar la duración de los catéteres umbilicales o en su defecto, iniciar tempranamente con los PICC (42). Un estudio concluyó que el uso temprano de PICC, dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, no aumentó significativamente la tasa de complicaciones asociadas a catéteres (46) y con respecto a los neonatos con muy bajo peso al nacer (RNMBP) menores de 32 semanas de gestación, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de complicaciones de CUV/CUA versus PICC (41). Siendo así el uso temprano de PICC, puede considerarse como una estrategia justificada y válida para reducir el riesgo de STAR y otras complicaciones asociadas.

Los RNMBP, especialmente los RNEBP tienen un tiempo mediano de supervivencia libre de sepsis más corto respecto a los demás. Dado que cada día adicional de uso de CUA incrementa el riesgo de adquirir STAR en un 18%, se recomienda extrema precaución y preparación por parte del equipo. Esto incluye la realización de procedimientos invasivos, como la inserción de catéter y/o manipulación de este para tomas de muestras, deba ser

realizado sólo por personal capacitado. Es fundamental que dicho personal haya realizado simulaciones previamente y tenga experiencia en el manejo de neonatos con peso de 1500 gr a más. Es importante destacar que, los esfuerzos para eliminar los catéteres umbilicales lo antes posible debe ser el objetivo máximo de los neonatólogos y enfermeras de las UCIN, para prevenir las diversas complicaciones nosocomiales entre ellas, una de las más importantes, la sepsis neonatal tardía (41).

Los catéteres venosos centrales (CVC) son fundamentales para el soporte vital y nutricional de los neonatos, especialmente en los RNMBP; sin embargo, deben usarse con precaución y se recomienda una retirada temprana planificada si la indicación clínica ya no está presente. Esto puede significar un cambio cultural del personal de salud, pero es necesario porque el uso de más días de catéter no ha logrado mejorar el pronóstico del neonato, sino empeorarlo. Estrategias como sesiones educativas mensuales de aprendizaje y retroalimentación, han logrado disminuir en un 68% la aparición de STAR en una UCIN en Turquía (47). Las UCIN en Brasil o EE. UU. que retiran prontamente los catéteres, presentan tasas de incidencia de STAR más bajas (28, 39).

El número de pacientes con diagnóstico de STAR fue de 46 neonatos con una proporción de 50% de STAR y STAR-CN cada uno, estas proporciones varían de las encontradas en un estudio realizado en Brasil, donde presenta STAR (73.10%) en mayor frecuencia que STAR-CN (29.90%) (28). La diferencia entre diversos estudios de la proporción de STAR-CN, se debe en gran medida a la variación de los criterios clínicos y laboratoriales para su diagnóstico, la falta de un consenso claro puede llevar a discrepancias en la identificación y registro de casos con STAR-CN. Además, es pertinente asegurar una óptima toma de hemocultivo, ya que la técnica y el medio son importantes para su positividad (11, 27), por ende, sería conveniente determinar una estandarización del procedimiento, con el fin de mejorar su calidad.

La clínica y pruebas laboratoriales que presentan la sepsis neonatal tardía confirmada y la de cultivo negativo es indiferenciada, con excepción de la acidosis metabólica inexplicable con exceso de bases mayor a -10, que han sido una prueba positiva más frecuente en STAR (43.48%) versus STAR-CN (8.70%). Dado que se ha demostrado que STAR tiene una carga bacteriana más alta (27), es lógico esperar que presenten una mayor acidosis como consecuencia. No obstante, es importante destacar que este hallazgo es

incidental. Con respecto a la mortalidad, ha sido bastante equiparada entre ambos grupos, en STAR (26.09%) versus STAR-CN (17.39%), sin embargo, debido a que es un evento poco frecuente y al bajo número de casos, no es posible realizar inferencias sólidas sobre este hallazgo casual.

La fortaleza del estudio radica en el seguimiento estrecho de todos los neonatos admitidos en la UCI HCH, de manera prospectiva, como parte de la vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias del servicio lo cual dio origen a la base de datos secundaria empleada. A pesar de que el seguimiento se limitó a un año, la ocurrencia del evento (STAR) sucedía mayormente dentro de las primeras 2 semanas de vida y, además, los resultados proporcionan información significativa sobre la incidencia y los factores asociados.

A pesar de las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo de nuestro estudio, se implementaron varias estrategias para abordar y mitigar limitaciones en el recojo de información de una base elaborada con objetivos distintos, aunque afines a los planteados en nuestro trabajo. Se hizo una extensiva, cuidadosa revisión y validación de los datos recopilados en el estudio. En primer lugar, los investigadores verificaron la información 02 veces en caso de que sea necesario por participante del estudio, y corroboraron datos faltantes con el servicio de neonatología. La falta de disponibilidad de datos laboratoriales, como la proteína C-reactiva (PCR), estos no fueron registrados por escasez de insumos suministrados por el estado nacional. Por último, la recolección de datos y codificación fueron realizadas de manera minuciosa y detallada a lo largo del tiempo garantizando la calidad de los datos.

Se debe reconocer que la nutrición parenteral (NPT) es una variable independiente que puede impactar en el desarrollo de sepsis tardía y amerita ser considerada en el análisis multivariado que explora las diferencias en el riesgo instantáneo de desarrollar sepsis tardía, constituyendo una limitación. Esta variable fue omitida por la difícil recolección diaria a lo largo de todo el período de seguimiento, lo cual comprometía la factibilidad del estudio. No obstante, este objetivo secundario, de carácter exploratorio, incluyó los tipos de catéteres y el tiempo de uso de cada uno de ellos. La variable número de días catéter considerada en el estudio podría tener una relación de colinealidad muy alta con

la variable limitante, debido a que la principal indicación de la permanencia del catéter es la NPT en el neonato.

En base a lo discutido se describen ciertas recomendaciones, por parte de los investigadores:

- (1) Tener extrema precaución en los neonatos con peso al nacer <1500 gr y especialmente en aquellos con peso <1000 gr. Es fundamental estandarizar los procedimientos subyacentes, uno de los más importantes son la inserción y manipulación del catéter venoso central, que deben ser llevados a cabo por personal de salud altamente capacitado.
- (2) Limitar el uso de catéteres umbilicales hasta máximo 5 días, caso contrario considere reemplazar con otro tipo de catéter que presente menor riesgo de STAR. O alternativamente, podría implementar el uso temprano de PICC.
- (3) Preguntarse diariamente, de preferencia durante la visita hospitalaria, si el neonato tiene una indicación clínica presente y justificada para mantener el catéter venoso central.
- (4) Implementar estrategias destinadas a disminuir el riesgo de STAR, tales como sesiones educativas mensuales, métodos como el 'time-out' y para la colocación del catéter, realizar simulaciones previas utilizando modelos artificiales e iniciar el procedimiento in situ, en neonatos con peso al nacer ≥ 1500 gr.

VI. CONCLUSIONES

El 25% de los neonatos admitidos en la UCIN del HCH, desarrollaron STAR en los primeros 9 días de su estancia hospitalaria.

El uso de catéteres de inserción arterial (CUA) se relacionó con un riesgo significativamente mayor de STAR, por cada día adicional del uso el riesgo de desarrollar STAR aumenta en promedio un 18% (entre 2% y 37%), no se encontró este hallazgo con los demás catéteres.

Los RNEBP tienen un tiempo mediano de supervivencia libre de STAR menor que los demás neonatos.

Los neonatos con un peso al nacer menor a 1500 gr presentan un riesgo instantáneo de desarrollar STAR 4 veces mayor que los neonatos con peso al nacer de 1500 gr o más. El tiempo mediano estimado de supervivencia sin sepsis de los RNMBP es de 12 días.

No hay diferencia desde el punto de vista clínico-laboratorial entre los neonatos con STAR confirmada y STAR-CN.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Kurul Ş, Simons SHP, Ramakers CRB, De Rijke YB, Kornelisse RF, Reiss IKM, et al. Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. Crit Care [Internet]. 2021 [citado el 5 de febrero del 2024];25(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407770/>
- 2) Coggins SA, Glaser K. Updates in late-onset sepsis: Risk assessment, therapy, and outcomes. Neoreviews [Internet]. 2022 [citado el 5 de febrero del 2024];23(11):738–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36316254/>
- 3) Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. Pediatrics [Internet]. 2005 [citado el 5 de febrero del 2024];116(3):595–602. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140698/>
- 4) Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2015 [citado el 5 de febrero del 2024];100(3):F257–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425653/>
- 5) Pessoa-Silva CL, Miyasaki CH, de Almeida MF, Kopelman BI, Raggio RL, Wey SB. Neonatal late-onset bloodstream infection: attributable mortality, excess of length of stay and risk factors. Eur J Epidemiol [Internet]. 2001 [citado el 5 de febrero del 2024];17(8):715–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086088/>
- 6) Wright N, Francis L, Bonney D, Wang Z, Francis J. Epidemiology of early and late-onset neonatal sepsis in an Australian regional special care nursery with a high proportion of Aboriginal and Torres Strait Islander births. J Paediatr Child Health [Internet]. 2022 [citado el 5 de febrero del 2024];58(9):1594–600. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657077/>
- 7) Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2011 [citado el 5 de febrero del 2024];96(1):F15–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538712/>

- 8) Kuruvilla KA, Pillai S, Jesudason M, Jana AK. Bacterial profile of sepsis in a neonatal unit in south India. *Indian Pediatr* [Internet]. 1998 [citado el 5 de febrero del 2024];35(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10216593/>
- 9) Herbozo C, Julca I, Flores F, Hernandez R, Zegarra J. Incidence and microbiological characteristics of neonatal late onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Peru. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 5 de febrero del 2024];108:171–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34004330/>
- 10) Pérez Muto V, Ochoa Woodell T, Zegarra Dueñas J. Etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía en las UCIs de clínicas privadas de Lima-Perú [Internet]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/3721/Etiologia_PerezMuto_Valeria.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 11) Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, Dhudasia MB, Coggins SA, Woodford E, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2022 [citado el 5 de febrero del 2024];107(6):583–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273079/>
- 12) Patel D, Nimbalkar A, Sethi A, Kungwani A, Nimbalkar S. Blood culture isolates in neonatal sepsis and their sensitivity in Anand district of India. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2014 [citado el 5 de febrero del 2024];81(8):785–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24408399/>
- 13) Bury G, Leroux S, Leon Borrego C, Gras Leguen C, Mitanchez D, Gascoin G, et al. Diagnosis of neonatal late-onset infection in very preterm infant: Inter-observer agreement and international classifications. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado el 5 de febrero del 2024];18(3):882. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498557/>
- 14) Goldberg O, Amitai N, Chodick G, Bromiker R, Scheurman O, Ben-Zvi H, et al. Can we improve early identification of neonatal late-onset sepsis? A validated prediction model. *J Perinatol* [Internet]. 2020 [citado el 5 de febrero del 2024];40(9):1315–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203177/>

- 15) Saqeeb KN, Hasan SMT, Khan MA, Ahmed T, Chisti MJ. Determinants and outcome of community-acquired late-onset neonatal sepsis in rural Bangladesh. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2019 [citado el 5 de febrero del 2024];6:2333794X1983373. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30906816/>
- 16) CDC's National Healthcare Safety Network. Late Onset Sepsis / Meningitis Event [Internet]. 2024 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/neonatal/losmen/los-men-protocol-508.pdf>
- 17) Robert Koch Institut. Sistema de Vigilancia de infecciones nosocomiales de bebés prematuros en unidades de cuidados intensivos de Alemania [Internet]. 2018 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://www.nrz-hygiene.de/KISS-Modul/KISS/NEO>
- 18) Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2007 [citado el 5 de febrero del 2024];92(6):F449–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.114504>
- 19) Ministerio de Salud, Hospital Cayetano Heredia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de sepsis neonatal tardía [Internet]. 2021 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: https://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2021/RD/RD_282-2021-HCH-DG.pdf
- 20) Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2014 [citado el 5 de febrero del 2024];31(2):358–63. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000200026
- 21) Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2005 [citado el 5 de febrero del 2024];6(Supplement):S45–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857558/>

- 22) Asociación colombiana de neonatología e infectología. Sepsis neonatal tardía, consenso de expertos [Internet]. 2021 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2022/03/03.-03.-2022-CONSENSO-SEPSIS-NEONATAL-TARD%C3%8DA.pdf>
- 23) Hadžić D, Skokić F, Brkić S, Saračević A, Softić D, Softić D. Epidemiology of neonatal sepsis caused by multidrug resistant pathogens in a neonatal intensive care unit level 3. *Med Glas* [Internet]. 2020 [citado el 5 de febrero del 2024];17(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567289/>
- 24) Calapuja Calsina L. Factores asociados a sepsis neonatal tardía en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alberto Sabogal periodo 2015-2018 [Internet]. Universidad de San Martín de Porres; 2019 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12727/4507>
- 25) Soares BN, Pissarra S, Rouxinol-Dias AL, Costa S, Guimarães H. Complications of central lines in neonates admitted to a level III Neonatal Intensive Care Unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 [citado el 5 de febrero del 2024];31(20):2770–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707497/>
- 26) Walia K, Sharma M, Jain M, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Bansal N, et al. Target product profiles for diagnosis of sepsis: Proposing a new approach for diagnostic innovation. *Indian J Med Res* [Internet]. 2023 [citado el 5 de febrero del 2024];157(5):395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37322632/>
- 27) Stranieri I, Kanunfre KA, Rodrigues JC, Yamamoto L, Nadaf MIV, Palmeira P, et al. Assessment and comparison of bacterial load levels determined by quantitative amplifications in blood culture-positive and negative neonatal sepsis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2018 [citado el 5 de febrero del 2024];60(0). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379228/>
- 28) Freitas FTM, Araujo AFOL, Melo MIS, Romero GAS. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2019 [citado el 5 de febrero del 2024];147(e208). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s095026881900092x>

- 29) Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* [Internet]. 2012 [citado el 5 de febrero del 2024];379(9832):2151–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579125/>
- 30) Liz OQ, Luz VC. Factores de riesgo asociados a mortalidad por sepsis neonatal tardía en recién nacidos de muy bajo peso al nacer del Hospital Cayetano Heredia de Lima – Perú [Internet]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017 [citado el 5 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/611>
- 31) Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado el 8 de febrero del 2024];390(10104):1770–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434651/>
- 32) Tager IB. Outcomes in cohort studies. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1998 [citado el 9 de febrero del 2024];20(1):15–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9762506/>
- 33) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* [Internet]. 2002 [citado el 26 de febrero del 2024];110(2):285–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165580/>
- 34) Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 [citado el 26 de febrero del 2024];35(3):177–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.01.002>
- 35) Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates - the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013 [citado el 26 de febrero del 2024];26(17):1710–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23565836/>
- 36) Briones-Lara E, Treviño-Baez J, Caballero-Trejo A, Iruegas-Maeda A, del Carmen Palacios-Saucedo G, Ramírez-Rosalino MC. Prolonged exposure to antibiotics and the risk of late-onset sepsis (LOS) in neonates of 1,000-1,500 g: a cohort study. *Gac*

- Med Mex [Internet]. 2015 [citado el 9 de febrero del 2024];151(3):306–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089265/>
- 37) Levit OL, Shabanova V, Bizzarro MJ. Umbilical catheter-associated complications in a level IV neonatal intensive care unit. *J Perinatol* [Internet]. 2020 [citado el 9 de febrero del 2024];40(4):573–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911645/>
- 38) Milstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, et al. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: A multicenter cohort study. *Pediatrics* [Internet]. 2013 [citado el 9 de febrero del 2024];132(6):e1609–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24218474/>
- 39) Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS, et al. Risk of infection using peripherally inserted central and umbilical catheters in preterm neonates. *Pediatrics* [Internet]. 2015 [citado el 3 de marzo del 2024];136(6):1073–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26574592/>
- 40) Carneiro TA, Nobre KSS, Fontenele FC, Façanha APM, Ferreira RP. Peripherally inserted central catheter in newborns: association of number of punctures, vein, and tip positioning. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2021 [citado el 3 de marzo del 2024];55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605534/>
- 41) Konstantinidi A, Sokou R, Panagiotounakou P, Lampridou M, Parastatidou S, Tsantila K, et al. Umbilical venous catheters and peripherally inserted central catheters: Are they equally safe in VLBW infants? A non-randomized single center study. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 [citado el 3 de marzo del 2024];55(8):442. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390790/>
- 42) Rosado V, Camargos PAM, Anchieta LM, Bouzada MCF, Oliveira GM de, Clemente WT, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population – systematic review. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018 [citado el 3 de marzo del 2024];94(1):3–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866323/>
- 43) Dongara by AR, Patel DV, Nimbalkar SM, Potana N, Nimbalkar AS. Umbilical venous catheter versus peripherally inserted central catheter in neonates: A

- randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2017 [citado el 3 de marzo del 2024];63(5):fmw099. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077611/>
- 44) Soares BN, Pissarra S, Rouxinol-Dias AL, Costa S, Guimarães H. Complications of central lines in neonates admitted to a level III Neonatal Intensive Care Unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 [citado el 3 de marzo del 2024];31(20):2770–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707497/>
- 45) Holzmänn-Pazgal G. Central line-associated bloodstream infection (CLABSI). *Healthcare-Associated Infections in Children* [Internet]. 2018 [citado el 3 de marzo del 2024]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/hai/bsi/bsi.html>
- 46) Li R, Cao X, Shi T, Xiong L. Application of peripherally inserted central catheters in critically ill newborns experience from a neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [citado el 3 de marzo del 2024];98(32):e15837. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393341/>
- 47) Kulali F, Çalkavur Ş, Oruç Y, Demiray N, Devrim İ. Impact of central line bundle for prevention of umbilical catheter–related bloodstream infections in a neonatal intensive care unit: A pre–post intervention study. *Am J Infect Control* [Internet]. 2019 [citado el 3 de marzo del 2024];47(4):387–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502109/>

VIII. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1: Características generales de la población de estudio según proporciones y frecuencia

Características generales	Número de neonatos (n = 314)	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	188	59,9
Femenino	126	40,1
Peso al nacer		
Menos de 1000 (RNEBP)	20	6,4
1000 a menos de 1500 (RNMBP)	41	13,1
1500 a más	253	80,6
Edad gestacional		
A término (≥ 37 sem)	111	35,4
Pretérmino tardío (34 - 36,6 sem)	74	23,6
Pretérmino moderado (31 - 33,6 sem)	75	23,9
Pretérmino severo (29 - 30,6 sem)	23	7,3
Pretérmino extremo (≤ 28 sem)	31	9,9
Sepsis neonatal tardía (STAR)		
Presente	46	14,6
Ausente	268	85,4
Exposición previa a antibioticoterapia por STEM		
Presente	88	28,0
Ausente	226	72,0
Uso de catéter		
Si	63	20,1
No	251	79,9
Tipo de catéter		
CUA/CUV	35	11,1
PICC	28	8,9
No usó	251	79,9
Estado vital del neonato		
Fallecido	10	3,2
Vivo	304	96,8

Tabla 2: Características generales de la población de estudio según medidas de tendencia central y dispersión

Características generales	Media \pm DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Peso al nacer (gramos)	2382,2 \pm 981,3	2332,5	530	5875
Edad gestacional (semanas)	34,2 \pm 4,1	34,0	23	41
Tiempo hasta la aparición de la sepsis (días)	6,3 \pm 6,7	4,00	0	50
Número de días de uso de catéter	3,9 \pm 6,3	0,0	0	49

Gráfico 1: Curva de supervivencia antes de la aparición de sepsis neonatal tardía (STAR) en neonatos ingresados a la UCIN del HCH

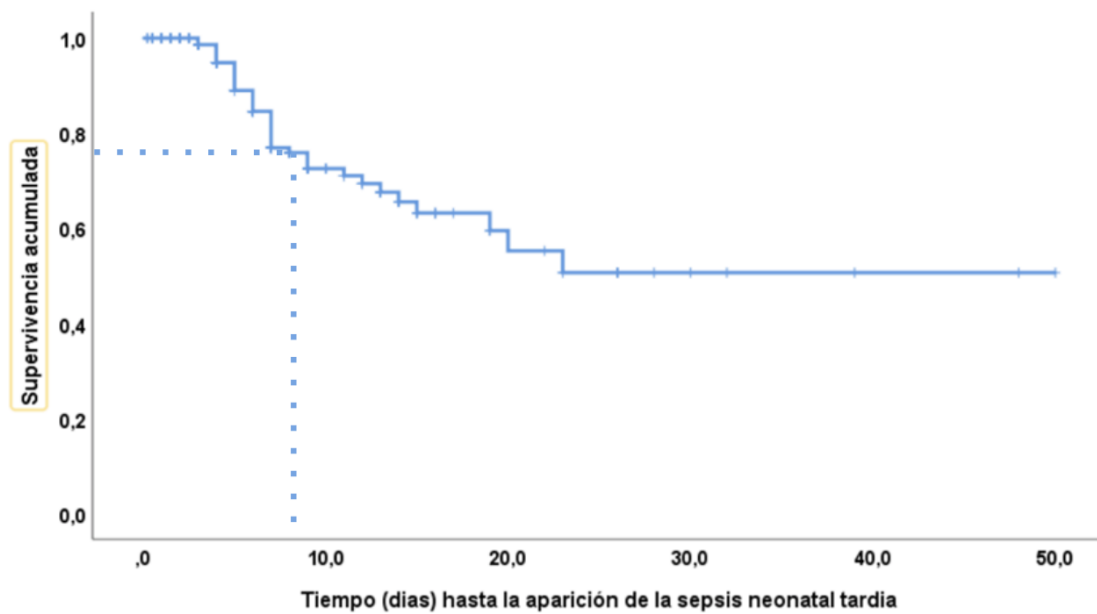


Gráfico 2: Riesgo de sufrir sepsis neonatal tardía (STAR), en neonatos ingresados a la UCIN del HCH

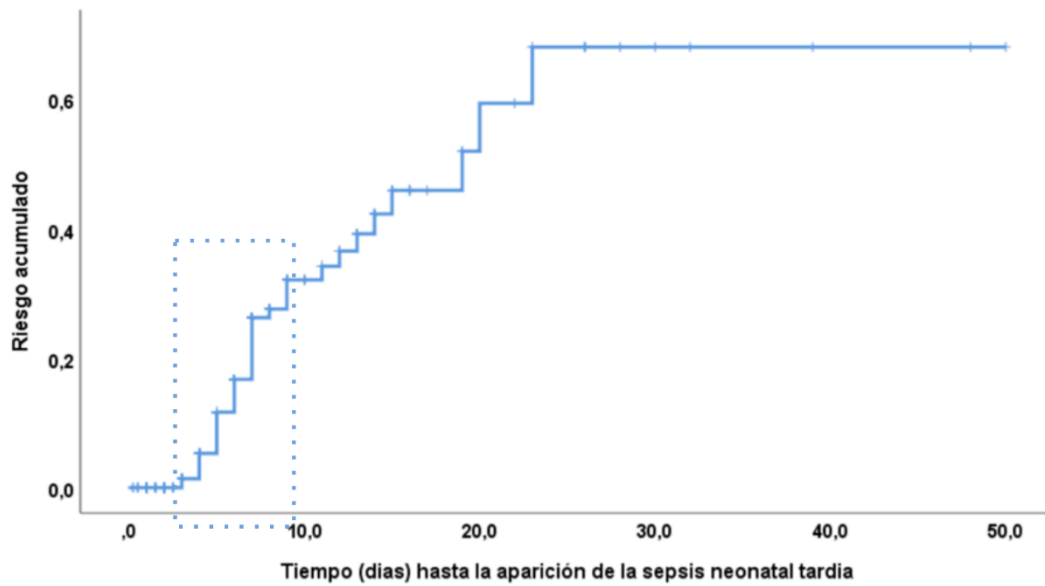


Gráfico 3: Curva de supervivencia antes de la aparición de la sepsis neonatal tardía (STAR), según sexo de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

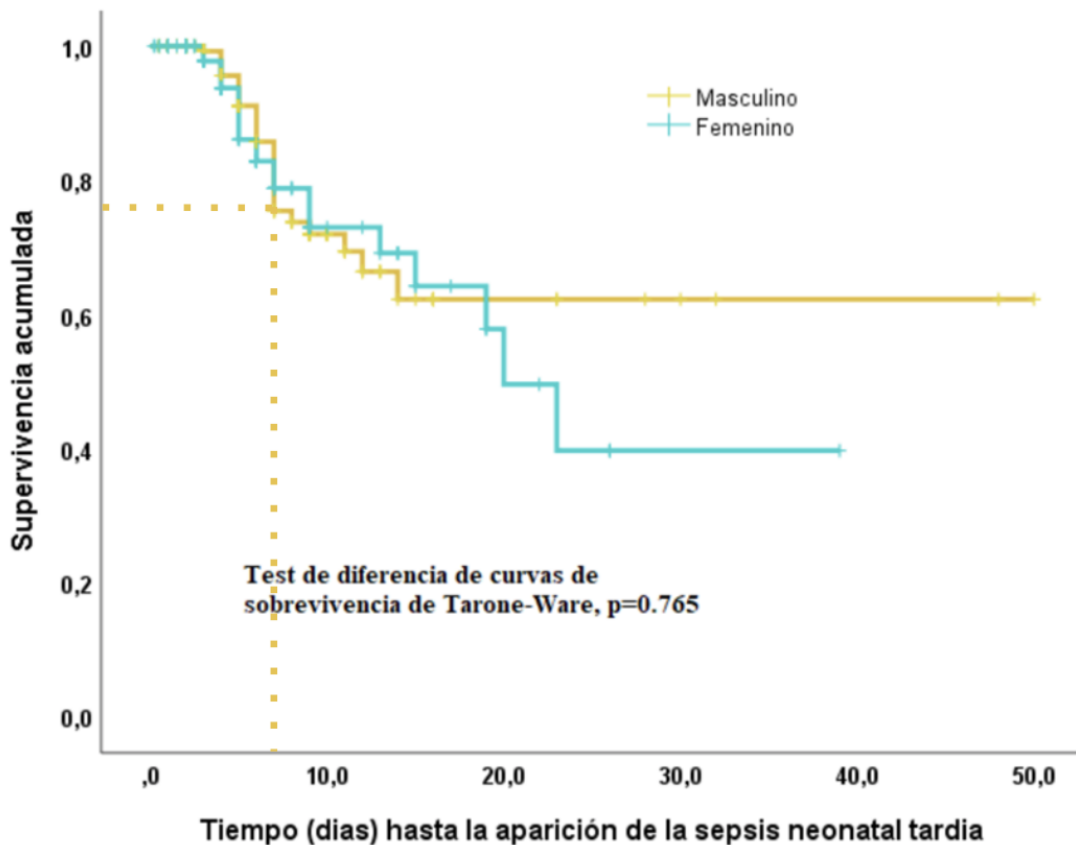


Gráfico 4: Curva de supervivencia antes de la aparición de la sepsis neonatal tardía (STAR), según peso al nacer de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

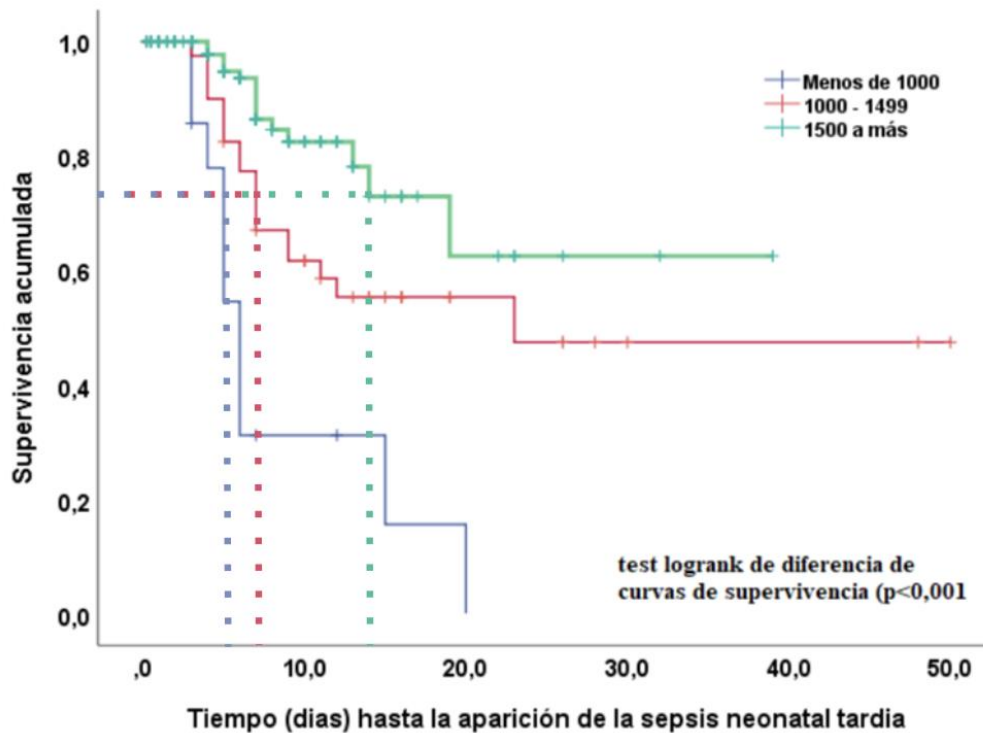


Gráfico 5: Curva de supervivencia antes de la aparición de la sepsis neonatal tardía (STAR), según edad gestacional de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

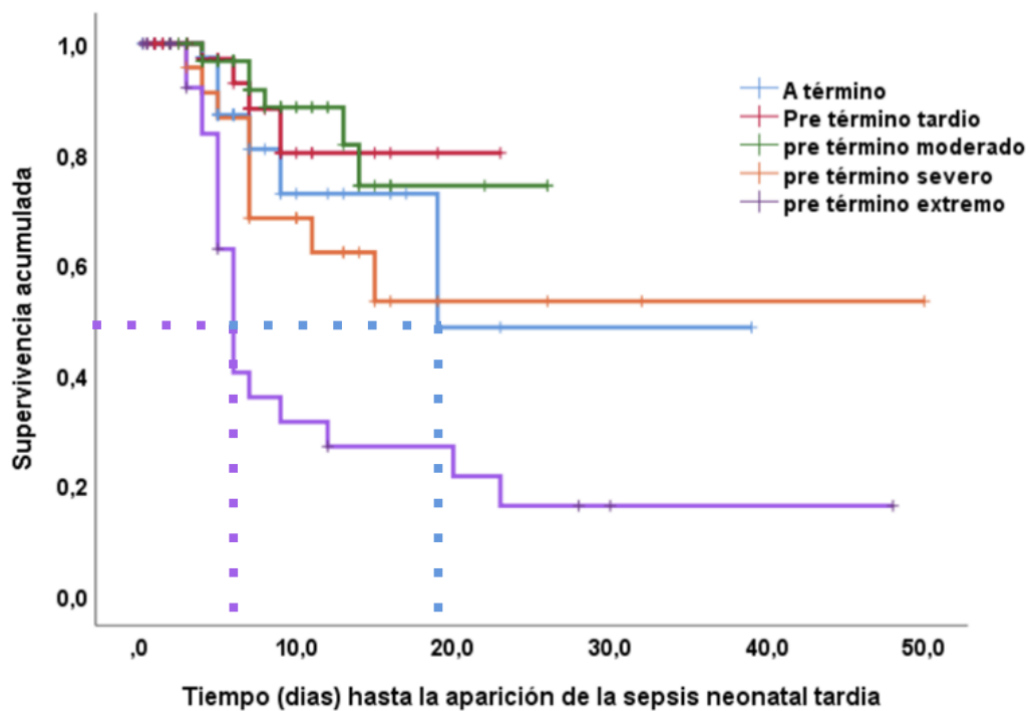


Gráfico 6: Curva de supervivencia antes de la aparición de la sepsis neonatal tardía (STAR), según exposición a antibióticos de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

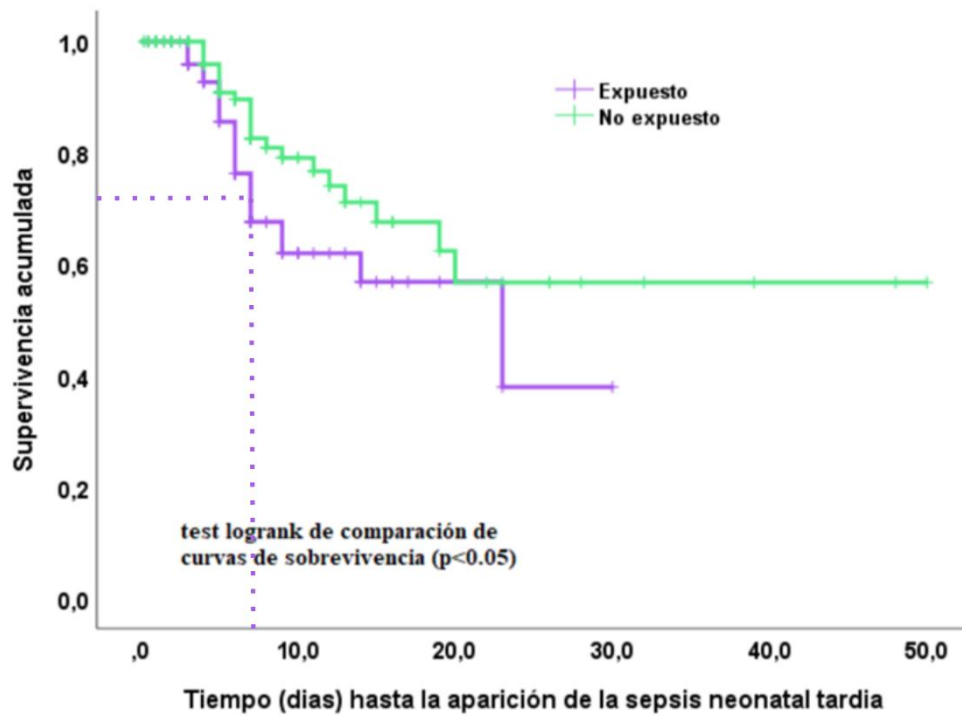


Gráfico 7: Curva de supervivencia antes de la aparición de la sepsis neonatal tardía (STAR), según uso de catéter de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

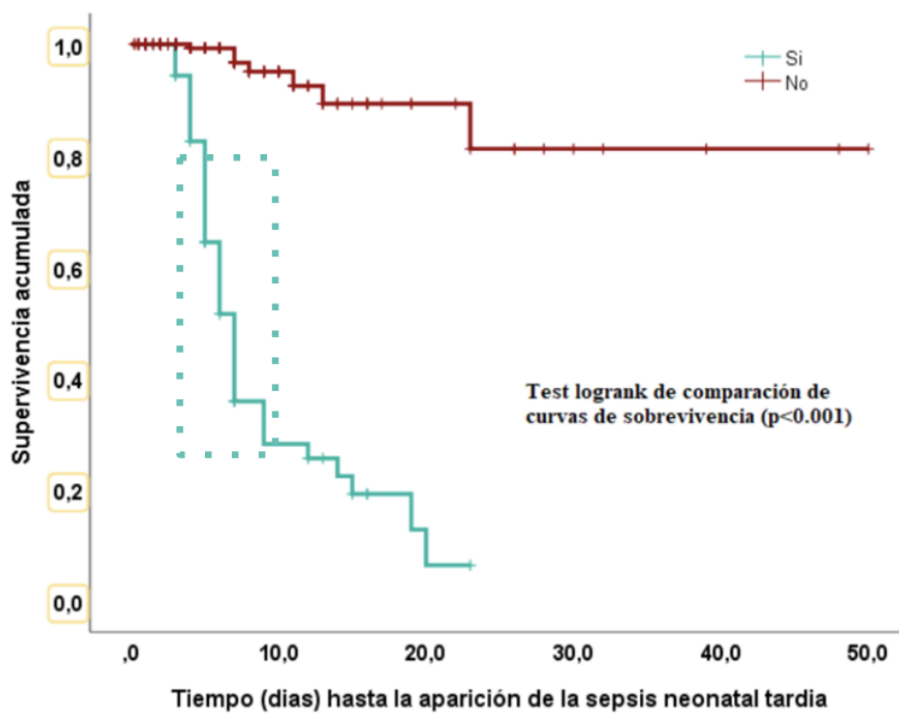


Gráfico 8: Curva de supervivencia antes de la aparición de la sepsis neonatal tardía (STAR), según tipo de catéter de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

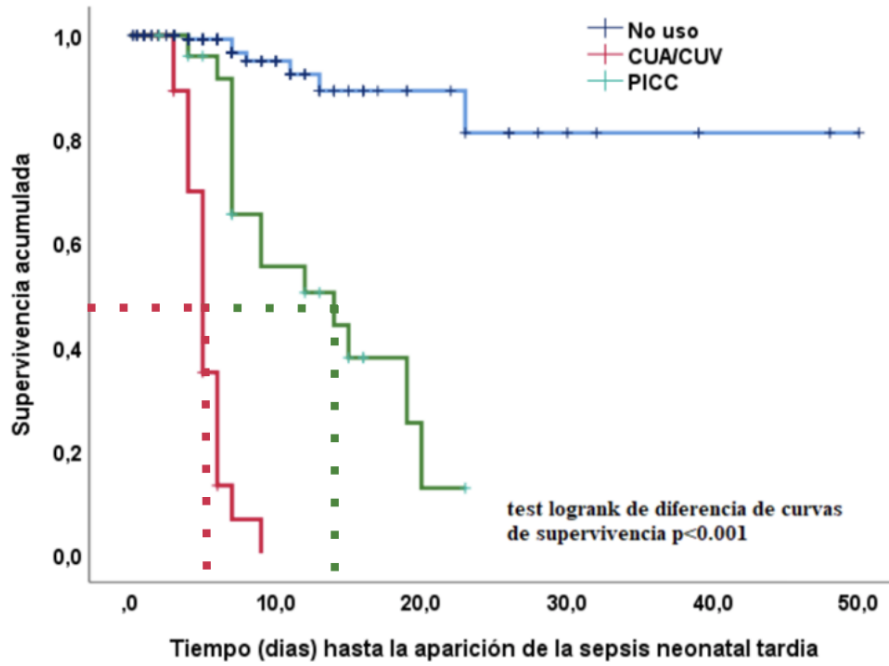


Gráfico 9: Curva de supervivencia de sepsis neonatal tardía (STAR), según peso al nacer de los neonatos ingresados a la UCIN del HCH

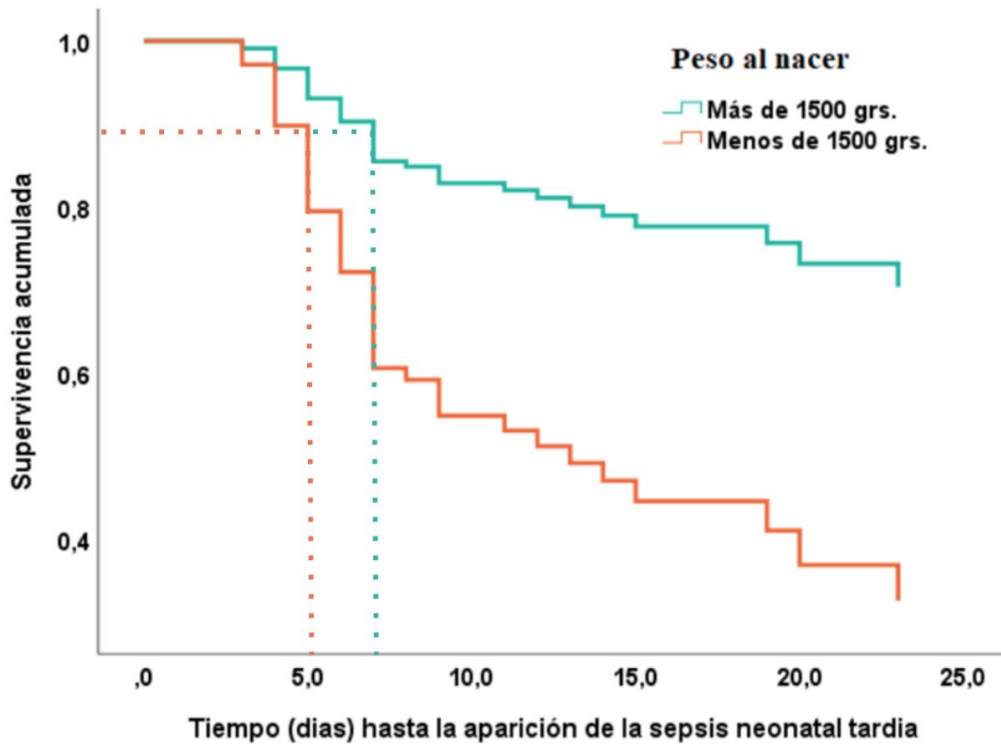


Tabla 3: Riesgo de sepsis tardía en neonatos de muy bajo peso (RNMBP), controlando el efecto de exposición previa a antibioticoterapia por STEM y número de días-catéter por tipo de catéter (CUA, CUV y PICC). Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Factores	HR	IC(95%)	
		L. inferior	L. superior
Muy bajo peso al nacer	4,01	1,85	8,72
Sexo masculino	0,88	0,48	1,61
Exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana	1,77	0,97	3,20
Numero de días con CUV	0,88	0,76	1,03
Numero de días con CUA	1,18	1,02	1,37
Numero de días con PICC	0,92	0,86	0,99

(*) Bondad de ajuste del modelo : 30,254; $p < 0,001$

Tabla 4: Características demográficas de los participantes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, STAR versus STAR-CN

Características demográficas	Número de neonatos	Sepsis neonatal tardía				Significación (*)
		Confirmada		Con cultivo negativo		
		n	%	n	%	
Sexo						
Masculino	25	12	52,17	13	56,52	0.500
Femenino	21	11	47,83	10	43,48	
Peso al nacer						
Menos de 1000	11	8	34,78	3	13,04	0.211
1000 - 1499	18	8	34,78	10	43,48	
1500 a más	17	7	30,43	10	43,48	
Edad gestacional						
A término	7	2	8,70	5	21,74	0.572
Pre término tardío	4	2	8,70	2	8,70	
Pre término moderado	7	3	13,04	4	17,39	
Pre término severo	9	4	17,39	5	21,74	
Pre término extremo	19	12	52,17	7	30,43	

• Test exacto de Fisher, $p < 0.05$

Tabla 5: Características clínicas de los participantes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, STAR versus STAR-CN

Características clínicas	Número de neonatos	Sepsis neonatal tardía				Significación (*)
		Confirmada		Con cultivo negativo		
		n	%	n	%	
Inestabilidad térmica						
Menor de 36.5 °C o mayor de 38.0 °C	8	3	13,04	5	21,74	
36.5 - 38.0 °C	38	20	86,96	18	78,26	0,699
Variabilidad en la frecuencia cardiaca						
Menor de 80 lat/min o mayor de 200 lat/min	15	9	39,13	6	26,09	
80 - 200 lat/min	31	14	60,87	17	73,91	0,530
Apnea nueva o en aumento (>20 seg)						
Presente	9	4	17,39	5	21,74	
Ausente	37	19	82,61	18	78,26	0,999
Aumento significativo de soporte ventilatorio						
Presente	16	9	39,13	7	30,43	
Ausente	30	14	60,87	16	69,57	0,758
Llenado capilar						
Mayor de 2 seg.	4	2	8,70	2	8,70	
Menor o igual a 2 seg.	42	21	91,30	21	91,30	0,999
Mal estado general						
Presente	17	9	39,13	8	34,78	
Ausente	29	14	60,87	15	65,22	0,999
Inestabilidad hemodinámica						
Presente	9	5	21,74	4	17,39	
Ausente	37	18	78,26	19	82,61	0,999

* Test exacto de Fisher, $p \leq 0,05$

Tabla 6: Características laboratoriales de los participantes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, STAR versus STAR-CN

Características laboratoriales	Número de neonatos	Sepsis neonatal tardía				Significación (*)
		Confirmada		Con cultivo negativo		
		n	%	n	%	
Trastorno glicémico						
Mayor a 150 mg/dL o menor a 50 mg/dL	12	7	30,43	5	21,74	
150 - 50 mg/dL	34	16	69,57	18	78,26	0,738
Acidosis metabólica inexplicable, con exceso de bases						
Mayor a -10	12	10	43,48	2	8,70	
Meno o igual a -10	34	13	56,52	21	91,30	0,017 (*)
Proteína C reactiva						
Mayor o igual a 10 mg/dL	2	1	4,35	1	4,35	
Menor a 10mg/dL	44	22	95,65	22	95,65	0,999
Glóbulos blancos						
Menos de 5.000 x10 ⁹ /L o más de 20.000 x10 ⁹ /L	21	10	43,48	11	47,83	
5.000 - 20.000 x10 ⁹ /L	25	13	56,52	12	52,17	0,999
Tasa de neutrófilos inmaduros / totales						
Mayor de 0.16	0	0	-	0	-	
Menor o igual a 0.16	46	23	100,00	23	100,00	0,999
Plaquetas						
Menor de 100.000/ml	7	3	13,04	4	17,39	
Mayor o igual a 100.000/ml	39	20	86,96	19	82,61	0,999

* Test exacto de Fisher, p<=0,05

Tabla 7: Características generales de los participantes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, STAR versus STAR-CN

Características generales	Número de neonatos	Sepsis neonatal tardía				Significación (*)
		Confirmada		Con cultivo negativo		
		n	%	n	%	
Exposición previa a antibioticoterapia por sepsis neonatal temprana (STEM)						
Expuesto	22	11	47,83	11	47,83	
No expuesto	24	12	52,17	12	52,17	0,616
Uso de catéter						
Presente	39	19	82,60	20	84,80	
Ausente	7	4	17,39	3	13,04	0,999
Tipo de catéter						
CUA/CUV	24	14	60,87	10	43,48	
PICC	15	5	21,74	10	43,48	
No uso	7	4	17,39	3	13,04	0,285
Mortalidad						
Fallecido	10	6	26,09	4	17,39	
Vivo	36	17	73,91	19	82,61	0,722
Número de días de antibióticos por sepsis neonatal tardía (STAR)						
Media (DE)		7,43(4,01)		7,61(5,06)		0.102**

* Test exacto de Fisher, $p \leq 0,05$

** Test no paramétrico de comparación de dos grupos independientes. $p \leq 0,05$

Tabla 8: Características etiológicas de los participantes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, STAR versus STAR-CN

Etiología de STAR	Número de neonatos	Sepsis neonatal tardía			
		Confirmada		Con cultivo negativo	
		n	%	n	%
Causa específica de sepsis neonatal tardía según historia clínica					
CLABSI	10	10	66,67	--	--
ITU	5	4	26,67	1	25,00
NAC	2	--	--	2	50,00
MEC	1	--	--	1	25,00
NEC	1	1	6,67	--	--
Germen aislado según hemocultivo					
No indica	26	3	13,00	23	100,00
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (CoNS)	7	7	30,40	--	--
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	13,00	--	--
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	4	17,40	--	--
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	4,30	--	--
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4	17,30	--	--
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	4,30	--	--

ANEXOS

Anexo 1: Definiciones de STAR y STAR-CN

Organización	Año	Población	Criterios	STAR	STAR-CN	CoNS / comensal
CDC (NHSN)	2024	Neonatos	Exclusivamente en base al hemocultivo	≥ 01 hemocultivo positivo	No	≥ 01 hemocultivo positivo + inicio de ATB después del 4to día de vida con ≥ 5 días de duración
CDC (NHSN)	2008 – 2021	Neonatos			No	≥ 02 hemocultivos positivos tomados en diferentes ocasiones
MINSAs (PERÚ)	2021	Neonatos	<p>Inicio >72hrs de vida con clínica sugestiva de sepsis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - generales: fiebre >38°C, inestabilidad térmica, no luce bien, pobre alimentación o tolerancia oral - sist. respiratorio: apneas persistentes o de nueva aparición, dificultad respiratoria (taquipnea, retracciones, quejido, aleteo nasal), cianosis, aumento significativo de la necesidad de soporte respiratorio (intubación) - sist. cardiovascular: taquicardia no explicable por factores extrínsecos, disminución de la variabilidad de la FC, bradicardia, hipotensión, palidez, llenado capilar >3seg, piel moteada o reticulada, piel fría - sist. gastrointestinal: distensión abdominal, vómitos, diarrea, hepatomegalia - sist. renal: oliguria - sist. neurológico: irritabilidad, letargia, temores, convulsiones, hiporreflexia, tono muscular alterado, respiración irregular, fontanela llena, llanto estridente - sist. hematológico: ictericia, esplenomegalia, petequia, lesiones purpúricas, signos de sangrado <p>Y que cumpla criterios de STAR o STAR-CN</p>	01 cultivo positivo de sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR), o 01 prueba molecular que identifique un patógeno	Cumple ≥1/5 (+): - hemograma patológico: recuento total de glóbulos blancos >20.000 o <5.000 x10 ⁹ /L, aumento de la relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales > 0.16, recuento de plaquetas <100.000/ml - PCR >10mg/dL - LCR patológico: recuento de leucocitos >20cel, glucosa <50% de la glucosa en sangre, proteínas >150mg/dl - acidosis metabólica con exceso de bases >-10, sin otra explicación aparente - hiperglicemia >140mg/dl	No
NEOKISS	2018	Prematuros	<p>Inicio >72hrs de vida con 2/7 (+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - inestabilidad de temperatura (>38°C o 36,5°C) - FC >200/min o <80/min - llenado capilar <2seg - apnea nueva o en aumento (>20seg) - acidosis metabólica inexplicable (BE ≤10mmol/l) - hiperglicemia (>7,8mmol/l) - otros signos: aumento de necesidad de oxígeno, estado general inestable, letargia <p>Y que cumpla criterios de STAR o STAR-CN</p>	Patógeno aislado en sangre, y que no esté relacionado a una infección en otro sitio o del SNC	Cumple ≥3(3 (+): - mantiene terapia ATB ≥ 5 días - no crecimiento microbiológico - no infección en otro sitio	≥ 01 hemocultivo positivo, con uno 1/4 (+): - PCR >20mg/l - tasa neutrófilos inmaduros/totales >0.2 - trombocitopenia <100.000 x10 ⁹ /L - leucopenia <5.000 x10 ⁹ /L
Criterios de Haque	2005 – 2014	Prematuros	<p>Inicio >72hrs de vida con 2/9 (+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - inestabilidad de temperatura (>38°C o 36,5°C) - FC ≥180/min o ≤100/min - FR >60/min + quejido o desaturación (<92%) - letargia - glucosa >10 mmol/L - intolerancia alimentaria - presión arterial 2DS por debajo de lo normal - presión sistólica <65mmHg en <1 día de vida o <50mmHg - llenado capilar <2seg <p>Y que cumpla criterios de STAR o STAR-CN</p>	≥ 01 hemocultivo positivo	Probable, si ≥2/7 (+): - lactato en plasma >3 mmol/L - leucocitos >34.000 o <5.000 x10 ⁹ /L - neutrófilos inmaduros >10% - relación de neutrófilos inmaduros/totales >0.2 - trombocitopenia <100.000 x10 ⁹ /L - PCR >10 mg/dL - procalcitonina >8,1 mg/dL	<p>Confirmada, si 1/3 (+)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 02 hemocultivos positivos - 01 hemocultivo positivo y 01 cultivo de un sitio estéril positivo - 01 hemocultivo positivo y PCR ≥10mg/dl <p>Probable, si recibió tratamiento para <i>Staph.</i> por ≥ 7 días</p>

Anexo 2: Operacionalización de variables

Para el análisis de sobrevida

Variable evento o desenlace

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Sepsis neonatal tardía	Definición basada en el MINSAs, 2021	Cualitativo, dicotómica	Ocurrencia del primer episodio de	No sepsis o censura: 0	Historia clínica

			sepsis tardía, confirmada o cultivo negativo	STAR o STAR-CN: 1	
--	--	--	--	-------------------	--

Variable tiempo

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Tiempo sepsis tardía	Tiempo transcurrido desde el ingreso a la UCIN hasta el desarrollo de sepsis tardía (primer episodio) confirmada o cultivo negativo, o en su defecto, censura	Cuantitativo, continuo	Número de días durante su estancia hospitalaria	Número absoluto	Historia clínica

Covariables

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Sexo del RN	Asignación fenotípica al nacer	Cualitativo, dicotómica	Género	Femenino: 0 Masculino: 1	Historia clínica
Peso al nacer	Peso en gramos al nacimiento	Cualitativo, policotómica	Gramos	≥ 1500 gr: 0 < 1500gr: 1 < 1000gr: 2	Historia clínica
Edad gestacional (EG)	Tiempo desde el primer día del último período menstrual hasta la fecha real de parto	Cualitativa, policotómica	Número de semanas	≥ 37 sem: 0 34-36,6 sem: 1 31-33,6 sem: 2 29-30,6 sem: 3 ≤ 28 sem: 4	Historia clínica
Exposición previa a ATB por STEM	Uso de antibióticos durante las primeras 72 horas de vida, a causa de la sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal temprana (STEM)	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica
Uso de catéter	Uso de al menos un catéter durante 48 horas antes del desarrollo de	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica

	sepsis tardía (primer episodio) confirmada o cultivo negativo, o en su defecto, censura				
Tipo de catéter	Presencia de catéteres umbilicales, ya sea de inserción arterial (CUA) o umbilical venoso (CUV) y/o catéter de inserción periférica (PICC) hasta la ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía (STAR) o su retiro (censura)	Cualitativo, dicotómica	Tipo de catéter presente	Ausente: 0 CUV/CUA: 1 PICC: 2	Historia clínica

Para el análisis del riesgo instantáneo

Variable expuesto y no expuesto

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Peso al nacer (exposición)	Peso en gramos al nacimiento	Cualitativo, dicotómica / nominal	Gramos	≥ 1500 gr: no expuesto (0) < 1500 gr: expuesto (1)	Historia clínica

Variable dependiente

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Sepsis neonatal tardía	Definición basada en el MINSA, 2021	Cualitativo, dicotómica	Ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía, confirmada o cultivo negativo	No sepsis o censura: 0 STAR o STAR-CN: 1	Historia clínica

Variables independientes

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Exposición previa a ATB por STEM	Uso de antibióticos durante las primeras 72 horas de vida, a causa de la sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal temprana (STEM)	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica
Número de días-catéter según tipo de catéter CUA	Cantidad de días de uso de catéter umbilical de inserción arterial (CUA) hasta la ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía (STAR) o su retiro (censura)	Cuantitativo, continuo	Números de días durante su estancia hospitalaria	Número absoluto	Historia clínica
Número de días-catéter según tipo de catéter CUV	Cantidad de días de uso de catéter umbilical de inserción venosa (CUV) hasta la ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía (STAR) o su retiro (censura)	Cuantitativo, continuo	Números de días durante su estancia hospitalaria	Número absoluto	Historia clínica
Número de días-catéter según tipo de catéter PICC	Cantidad de días de uso de catéter de inserción periférica (PICC) hasta la ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía (STAR) o su retiro (censura)	Cuantitativo, continuo	Números de días durante su estancia hospitalaria	Número absoluto	Historia clínica

Para el análisis descriptivo y comparativo de STAR vs STAR-CN

Variable dependiente

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
----------	------------	------	-----------	---------------------	-----------------------

Sepsis neonatal	Definición basada en el MINSA, 2021	Cualitativo, policotómica	Tipo de sepsis presente	No sepsis: 0 STAR: 1 STAR-CN: 2	Historia clínica
-----------------	-------------------------------------	---------------------------	-------------------------	---------------------------------------	------------------

Variables independientes

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Categoría y valores	Medio de verificación
Edad gestacional (EG)	Tiempo desde el primer día del último período menstrual hasta la fecha real de parto	Cuantitativo, discreta	Número de semanas	Número absoluto	Historia clínica
Peso al nacer	Peso en gramos al nacimiento	Cuantitativo, continua	Gramos	Número absoluto	Historia clínica
Número de días-catéter	Cantidad de días de uso de un dispositivo de acceso central hasta la ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía (STAR) o su retiro (censura)	Cuantitativo, continuo	Números de días durante su estancia hospitalaria	Número absoluto	Historia clínica
Tipo de catéter	Presencia de catéteres umbilicales, ya sea de inserción arterial (CUA) o umbilical venoso (CUV) y/o catéter de inserción periférica (PICC) hasta la ocurrencia del primer episodio de sepsis tardía (STAR) o su retiro (censura)	Cualitativo, dicotómica	Tipo de catéter presente	Ausente: 0 CUV/CUA: 1 PICC: 2	Historia clínica
Inestabilidad térmica	Medida de la cantidad de calor anormal presente en un neonato	Cualitativo, dicotómica	Celsius (°C)	<36.5°C o >38°C: 1 36.5-38°C: 0	Historia clínica
Frecuencia cardíaca	Número de veces que el corazón late en 1 minuto	Cualitativo, dicotómica	Latidos por minuto	>200 lat/min: 1 80-200 lat/min: 0	Historia clínica
Apnea	Ausencia del esfuerzo respiratorio en	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica

	respuesta a un estímulo adecuado				
Aumento significativo de soporte ventilatorio	Necesidad de incrementar el soporte ventilatorio con el fin de obtener una saturación $\geq 92\%$, esto implica el uso de ventilación mecánica y/o aumento de oxigenoterapia	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica
Llenado capilar	Es una prueba utilizada para evaluar el estado de perfusión sanguínea periférica. Se realiza mediante la observación del tiempo que tarda en recuperarse el color normal de la piel después de aplicar presión sobre el extremo distal de la yema del dedo de un recién nacido	Cualitativo, dicotómica	Segundos	>2 seg: 1 <2 seg: 0	Historia clínica
Mal estado general	Condición en la que el recién nacido presenta signos y síntomas que sugieren un estado de salud comprometido o deteriorado a criterio del médico tratante	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica
Inestabilidad hemodinámica	Condición en la que el sistema circulatorio del cuerpo no es capaz de mantener un flujo sanguíneo adecuado para satisfacer las demandas metabólicas y de oxígeno del organismo	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica

Acidosis metabólica inexplicable	Disminución anormal del pH, junto con el HCO ₃ debido a su disminución y pérdida de HCO ₃ (anión GAP normal)	Cualitativo, dicotómica	mmol/l	BE ≤10: 1 BE >10: 0	Labscore
PCR	Proteína producida por el hígado en respuesta a la inflamación en el cuerpo	Cualitativo, dicotómica	mg/dL	>10mg/dL: 1 <10mg/dL: 0	Labscore
Recuento total de glóbulos blancos (leucocitos)	Cantidad de células blancas presentes en una muestra de sangre	Cualitativo, dicotómica	células /mm ³	<5.000 x10 ⁹ /L o >20.000: 1 5.000-20.000 x10 ⁹ /L: 0	Labscore
Aumento de la relación de neutrófilos inmaduros / totales	Proporción de neutrófilos inmaduros en comparación con el total de neutrófilos en una muestra de sangre	Cualitativo, dicotómica	Número decimal	>0.16: 1 <0.16: 0	Labscore
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas debajo del límite normal	Cualitativo, dicotómica	mm/L	<100.000/mL: 1 >100.000/mL: 0	Labscore
Mortalidad	Muerte del neonato durante el seguimiento del estudio	Cualitativo, nominal	Presencia	Presente: 1 No presente: 0	Historia clínica
ATB	Uso de antibióticos por sepsis tardía	Cualitativo, dicotómica	Presencia	Presente: 1 Ausente: 0	Historia clínica
Número de días de ATB	Número de días de uso de antibióticos por el primer episodio de sepsis neonatal tardía	Cuantitativo, discreta	Número de días	Número absoluto	Historia clínica
Causa de sepsis	Causa específica de sepsis tardía determinado por historia clínica	Cualitativo, policotómica	Tipo de terapéutica ATB	CLABSI: 1 ITU: 2 NAV: 3 Endocarditis: 4 MEC: 5	Historia clínica
Germen	Germen aislado mediante 01 muestra de sangre	Cualitativo, nominal	Etiología microbiológica	Nombre del germen aislado	Historia clínica, labscore

Anexo 3: Flujograma de participantes del estudio

