



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TEMA:**

**“HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE MAL  
PRONOSTICO EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL DR.  
FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE PERIODO MARZO A  
SEPTIEMBRE 2019”**

**AUTOR:**

**DRA. JENNY LUNA SERRANO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL**

**TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**DIRECTOR:**

**DR. FRANCISCO OBANDO FREIRE**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**

**2020**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por *la Dra. JENNY ISABEL LUNA SERRANO*, como requerimiento parcial para la obtención del Título de **ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**.

Guayaquil, 9 de marzo del 2020

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:**

---

Dr. Francisco Obando Freire

**DIRECTOR DEL PROGRAMA:**

---

Dra. Carmen Arreaga Sotomayor



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:**

*YO, Jenny Isabel Luna Serrano*

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de investigación: **“HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE MAL PRONOSTICO EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE PERIODO MARZO A SEPTIEMBRE 2019”**, previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, 9 de marzo del 2020

**EL AUTOR:**

---

Dra. Jenny Isabel Luna Serrano



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**AUTORIZACIÓN:**

*YO, Jenny Isabel Luna Serrano*

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: **“HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE MAL PRONOSTICO EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE PERIODO MARZO A SEPTIEMBRE 2019”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

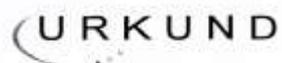
Guayaquil, 9 de marzo del 2020

**EL AUTOR:**

---

Dra. Jenny Isabel Luna Serrano

## REPORTE DE URKUND



### Urkund Analysis Result

Analysed Document: Tesis completa corregida.docx (D64788512)  
Submitted: 3/3/2020 5:58:00 PM  
Submitted By: jenylun@yahoo.es  
Significance: 1 %

#### Sources included in the report:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec191d.pdf>

#### Instances where selected sources appear:

2

## AGRADECIMIENTO

**A MIS MAESTROS...** y en especial a la **Dra. Carmen Arreaga, Dra. Verónica Campo, Dra. Cecilia Masache...** quienes me hicieron participe de sus conocimientos, enseñanzas y destrezas, mi profundo agradecimiento por su valiosa tarea de interiorizar el conocimiento que he aprendido con gran profesionalismo ético.

**A MI COLABORADORA Dra. Mónica Silva ...** no he encontrado persona tan brillante no solo por su profesionalismo médico, sino por su gran ayuda de forma tan desinteresada en todo lo que respecta a mi tema de investigación, gracias por sus oportunas opiniones y recomendaciones que han sido de beneficio para elaborar este proyecto investigativo , mi gratitud a usted siempre.

**A MIS COMPAÑERAS... Steffy y Emma...** gracias por brindarme su amistad, cariño y respeto, siempre las recordaré por su alto grado de altruismo y generosidad.

**A MIS AMIGOS Ing. Octavio Rugel, su digna esposa Ing. Ericka Vélez** gracias por su aporte y sugerencias en los resultados estadísticos de este proyecto.

**A MI TUTOR Dr. Francisco Obando Freire...** Por su disposición, valiosa guía y asesoramiento en la consolidación de este trabajo investigativo.

## DEDICATORIA

**A MI MADRE Luz María...** aunque ahora no la tengo siempre me inculco principios y valores que perduraran para toda mi vida, sé que si estuvieras aquí, te sentirías orgullosa de lo que Dios ha permitido que llegue alcanzar, te amo madre.

**A MI PADRE Alfonso y MI HERMANO Jean...** Quienes a pesar de nuestras diferencias siempre prevalece el amor entre nosotros, mi gratitud a ustedes por la fuerza y firmeza que me han dado para alcanzar cada sueño que hoy es una realidad.

**A MI Mentora Rosario...** mi amiga, mi maestra, mi pastora, quien con sus sabios consejos siempre está ahí, para alentarme a seguir adelante.

**A MI NOVIO Oscar...** gracias por tu paciencia, gracias por amarme a pesar de mis imperfecciones, aún estas aquí junto a mí. Mi shungo.

**A DIOS...** aunque estas último en esta dedicatoria, sabes que eres el primero en mi corazón, Mi Esencia Mi Presencia, Mi roca, quien me da la vida, la capacidad y fuerzas para seguir avanzando y has permitido que llegue hasta donde estoy ahora. Gracias Padre, te adoro. Proverbios 3:5-6



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**CARMEN ALICIA ARREAGA SOTOMAYOR**  
DIRECTORA DEL POSGRADO DE NEONATOLOGÍA

f. \_\_\_\_\_

**MARTHA ROXANNA GARCÍA GONZÁLEZ**  
COORDINADORA DEL POSGRADO DE NEONATOLOGÍA

f. \_\_\_\_\_

**LUIS OCTAVIO CEVALLOS BAYAS**  
TUTOR DEL POSGRADO DE NEONATOLOGÍA

SISTEMA DE POSGRADO - ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA III PROMOCIÓN  
**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN - CALIFICACIÓN**

TEMA: HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE MAL PRONOSTICO EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL DR. FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE PERIODO MARZO A SEPTIEMBRE 2019  
ALUMNO: LUNA SERRANO JENNY ISABEL  
FECHA:

No.	MIEMBROS DEL TRIBUNAL	FUNCIÓN	CALIFICACIÓN TRABAJO ESCRITO /60	CALIFICACIÓN SUSTENTACIÓN /40	CALIFICACIÓN TOTAL /100	FIRMA
1	DRA. CARMEN ARREAGA SOTOMAYOR	DIRECTOR DEL POSGRADO DE NEONATOLOGÍA				
2	DRA. MARTHA GARCÍA GONZÁLEZ	COORDINADORA DEL POSGRADO DE NEONATOLOGÍA				
3	DR. LUIS CEVALLOS BAYAS	TUTOR DEL POSGRADO DE NEONATOLOGÍA				
<b>NOTA FINAL PROMEDIADA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN</b>						

Observaciones: NINGUNA

Lo certifica,

\_\_\_\_\_  
DR. XAVIER LANDIVAR VARAS  
COORDINADOR DE LA ESCUELA DE  
GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
SECRETARIO DE TRIBUNAL

Lo aprueba,

\_\_\_\_\_  
DR. ANTONIO AGUILAR GUZMAN  
DIRECTOR DE LA ESCUELA DE  
GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
PRESIDENTE DE TRIBUNAL

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>8. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>9. EL PROBLEMA</b> .....	5
9.1 Identificación, Valoración y Planteamiento.....	5
9.2 Formulación del Problema.....	7
<b>10. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS</b> .....	8
10.1 General.....	8
10.2 Específicos.....	8
<b>11. MARCO TEÓRICO</b> .....	9
11.1 Inmunidad Neonatal .....	9
11.2 Sepsis Neonatal.....	10
11.2.1 Clasificación.....	10
11.2.2. Etiopatogenia y Fisiopatología .....	11
11.2.3 Diagnóstico.....	13
11.3. Hipoalbuminemia.....	18
<b>12. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS</b> .....	22
<b>13. METODOLOGIA</b> .....	23
13.1 Justificación de la elección del Método .....	23
13.2 Tipo de Investigación.....	23
13.3 El nivel de investigación .....	23
13.4 El diseño.....	23
13.4.1 Población y muestra.....	23
13.4.2 Criterios de inclusión .....	24
13.4.3 Criterios de exclusión.....	24
13.4.4 Recolección de datos .....	24
13.4.5 Técnicas de Análisis Estadísticos .....	24
13.5 Operacionalización de Variables .....	25
<b>14. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS</b> .....	27
<b>15. DISCUSION</b> .....	35
<b>16. CONCLUSIONES</b> .....	37
<b>17. RECOMENDACIONES</b> .....	38
<b>18. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	39
<b>19. ANEXO</b> .....	46

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. Sexo del neonato con hipoalbuminemia .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 1.2. Edad gestacional del neonato con hipoalbuminemia .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 1.3. Peso del neonato con hipoalbuminemia .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabla 4. Asociación entre los niveles de hipoalbuminemia y Sepsis neonatal ....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla 5. Riesgo de mortalidad con sepsis neonatal e hipoalbuminemia .....</b>	<b>34</b>

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 .....	46
---------------	----

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal al ser considerada un problema de salud mundial, requiere de un marcador predictivo que permita llegar a un manejo temprano, oportuno y adecuado, con miras a reducir sus complicaciones y consecuencias

**Objetivo:** Determinar el nivel de hipoalbuminemia como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, transversal, analítico: Se analizó el valor de la albumina  $< 3.5$  gr/dl en 98 pacientes dentro de las primeras 48 horas de ingreso a la UCIN realizándose el análisis estadístico respectivo y la aplicación de la prueba de Chi cuadrado de Person.

**Resultados:** Se analizaron 98 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: encontrándose un predominio de sepsis confirmada, siendo las patologías maternas de mayor predominancia las infecciones urinarias, vaginales, además de la ruptura prematura de membranas; la probabilidad de riesgo de muerte es OR 1.5 mayor en aquellos pacientes que presentan hipoalbuminemia moderada.

**Conclusiones:** La hipoalbuminemia constituyo un factor predictivo de mal pronóstico en la sepsis neonatal, mostrando una asociación estadísticamente significativa.

**Palabras clave:** hipoalbuminemia, sepsis, neonato, factor predictor.

## SUMMARY

**Introduction:** Neonatal sepsis, being considered a global health problem, requires a predictive marker that allows for early, timely and adequate management, with a view to reducing its complications and consequences.

**Objective:** To determine the level of hypoalbuminemia as a predictive factor of poor prognosis in neonatal sepsis.

**Materials and methods:** Observational, cross-sectional, analytical study: The value of albumin  $<3.5$  gr / dl was analyzed in 98 patients within the first 48 hours of admission to the NICU, performing the respective statistical analysis and the application of the Chi test Person square.

**Results:** 98 patients who met the inclusion criteria were analyzed: finding a predominance of confirmed sepsis, the most prevalent maternal pathologies being urinary and vaginal infections, as well as premature rupture of membranes; the probability of death risk is OR 1.5 higher in those patients who have moderate hypoalbuminemia.

**Conclusions:** Hypoalbuminemia was a predictive factor of poor prognosis in neonatal sepsis, showing a statistically significant association.

**Keywords:** hypoalbuminemia, sepsis, neonate, predictive factor.

## INTRODUCCIÓN

Durante la vida intrauterina el feto es protegido de las agresiones externas por el sistema inmunológico materno, sin embargo, al producirse el nacimiento se ve expuesto a una avalancha de diversos elementos extraños, por lo que necesita de su sistema inmunológico, si bien este sistema de inmunidad es completo pero inmaduro, aun así, es capaz de responder a los estímulos antigénicos.

En condiciones normales el feto es protegido dentro del útero de las agresiones extrañas; por ello al nacimiento carece de memoria inmunológica, su inmunidad ira desarrollándose conforme entre en contacto con los distintos antígenos que se presentan durante toda su vida.

En los recién nacidos principalmente los prematuros, los cuadros infecciosos constituyen una causa importante de morbimortalidad, así las cifras señalan que corresponden al 30%, siendo un 2% de los neonatos infectados in útero.

Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, INEC, en nuestro país, la sepsis neonatal ocupó para el año 2010, la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad; lejos de mejorar el indicador estadístico, para el año 2018, la sepsis neonatal pasó a ser la tercera causa de muerte infantil con 277 defunciones, que corresponde al 8,3% por cada 1000 nacidos vivos.

La sepsis neonatal afecta a recién nacidos a términos (RNAT) y a pretérmino (RNPT), es un síndrome clínico caracterizado por diversos signos sistémicos de infección, acompañado en el primer mes de vida de bacteriemia; siendo un estado de respuesta inflamatoria sistémica. Las manifestaciones clínicas: distermias, taquicardia/bradicardia, taquipnea/bradipnea, alteraciones del sistema nervioso central como: letargia/irritabilidad o hipotonía, distrés respiratorio, hipoperfusión, alteraciones paraclínicas (leucocitosis o leucopenia, bandas, PCR/procalcitonina elevada, trombocitopenia) incluyendo cultivos, a esto se suman factores de riesgo perinatales como (fiebre materna, madre con corioamnionitis, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, pobre control prenatal).

La consecuencia de la sepsis neonatal no solo es inmediata también lo es a largo plazo puesto que el 39% de los neonatos fallecen o permanecen con secuelas importantes a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico oportuno. Suelen ser mayormente devastadoras las consecuencias en los neonatos más inmaduros en los cuales la mortalidad excede el 70%.<sup>(53)</sup>

Una serie de estudios efectuados desde los años 50 demuestran que los niveles de albumina sérica están en relación con la aparición de diferentes complicaciones en la población hospitalaria tanto en adultos como en áreas de pediatría, en la actualidad diversos estudios en neonatos con sepsis indican que la hipoalbuminemia actúa como un marcador de mal pronóstico en procesos inflamatorios. Así también se demuestra que existe hipoalbuminemia en aquellos pacientes que presentan estrés metabólico y que es más notorio, en aquellos pacientes con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).

La albúmina, es una proteína considerada como un marcador con poca sensibilidad para el diagnóstico del deterioro nutricional agudo y de seguimiento del estado nutricional del paciente debido a su larga vida media entre 16 a 20 días. No obstante, es un buen predictor de morbimortalidad, principalmente cuando se asocia a una injuria aguda, ya que las cifras de albúmina sufren sus variaciones sobre todo en procesos inflamatorios.

Por su parte la hipoalbuminemia constituye por sí sola un marcador predictivo de malos resultados en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos, porque en estos pacientes se ha demostrado la disminución de sus niveles en sangre, la gravedad de la enfermedad en estos casos provoca una caída de los valores de esa proteína por efecto del estrés, lo que agudiza el deterioro del estado nutricional agravando así la enfermedad, por lo tanto se desencadena una relación entre los valores de albúmina sérica, desnutrición y mortalidad.

Recientemente se ha sugerido que la albúmina sérica es un marcador importante para el pronóstico a corto y largo plazo de la sepsis neonatal<sup>(12, 13,14)</sup>, respaldado por un meta-análisis<sup>(14)</sup>, los niveles séricos de albumina se reducen en la fase aguda de las infecciones.

El presente estudio busca determinar si la hipoalbuminemia es un factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal. Esta condición ha sido comprobada como un significativo predictor de mortalidad en pacientes adultos y pediátricos, sin embargo, en la población neonatal hay poca información que certifique lo expuesto. Es por ello, y debido al impacto que tiene la sepsis neonatal en la salud pública de nuestro país, abordaremos la presente investigación.

## **EL PROBLEMA**

### **9.1 Identificación, Valoración y Planteamiento**

El Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, es una institución de tercer nivel que atiende a la población pediátrica y neonatal del Ecuador, de manera inmediata y oportuna a neonatos de alto riesgo, cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UCIN, a la que derivan neonatos de 0 a 28 días de vida, pretérmino y a término, que debido a complicaciones producidas durante el parto se encuentran en condiciones clínicas graves.

Dentro de los objetivos que persigue este prestigioso centro de salud se encuentra el incrementar la calidad en las prestaciones de salud a la población, estableciendo como meta en el Plan Operativo Anual, POA, el registro de fallecimiento de neonatos donde se asume para el computo del indicador las defunciones después de 48 horas de ingreso y con 28 días o menos de edad, para el año 2018 el indicador de la meta fue la tasa hospitalaria de mortalidad neonatal para lo cual se estableció como resultado una planificación total de 10.00 habiéndose cumplido para la fecha un total de 7.00, que permitió un porcentaje de cumplimiento de la gestión del 70%. El resultado obtenido fue positivo, dado que se precisó de no tener tasa de mortalidad neonatal elevada ni sobrepasar la meta planteada, sin embargo, pese a la ejecución de acciones como reuniones del comité de muerte neonatal y acciones a través de la gestión de calidad y vigilancia epidemiológica, la tasa de mortalidad neonatal no disminuye; siendo la sepsis neonatal una de las causas de mayor incidencia en relación con la tasa de mortalidad.

Según un reporte de la Organización Mundial de la Salud, OMS, en el año 2017 alrededor de 5.5 millones de niños menores de cinco años fallecieron, de los cuales 2.5 millones de niños murieron dentro de su primer mes de vida por causas evitables como por ejemplo complicaciones durante el parto, diarrea, neumonía, sepsis neonatal y malaria. Dicha institución prevé además que entre el 2018 y el 2030, mueran 56 millones de niños menores a 5 años.

En el mundo desarrollado la tasa de incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre el 0.6 y el 1.2% de todos los nacidos vivos, mientras que en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40%.

En países de América Central como Cuba, la sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad infantil, igualmente las afecciones perinatales y anomalías congénitas; en Sudamérica y el Caribe por su parte, por cada mil nacidos vivos la tasa de sepsis neonatal data de 3.5 a 8.9, mientras que, en México, la tasa va de 0.76 a 4.7, con una letalidad de entre 5.7% y 9%.

En el caso particular del Ecuador, las investigaciones sobre sepsis neonatal realizadas en los Hospitales León Becerra de Milagro y Docente de Riobamba, por Ramírez R. 2014 y Zúñiga J. 2012, reportaron datos interesantes en neonatos diagnosticados de sepsis en 37% y factores de riesgo rotura prematura de membranas en un 40%.<sup>(57,58)</sup>

Por su parte, la investigación realizada en el año 2016 por López, M. en el Hospital Doctor Roberto Gilbert de Guayaquil, con respecto a hipoalbuminemia como factor de mortalidad en sepsis neonatal, señaló que un 20,3% del total de los pacientes tuvieron hipoalbuminemia, y el 47,9% de los fallecidos mostraron valores de albumina sérica baja.

Varios estudios efectuados alrededor del mundo sobre diferentes marcadores de sepsis neonatal incluyen los índices hematológicos, reactantes de fase aguda, proteína C reactiva, procalcitonina (PCT), citosinas, y el aislamiento de bacterias en la sangre que se considera el estándar de oro de la sepsis, sin embargo, varios estudios sugieren a la albumina sérica como un marcador importante de predicción a corto y largo plazo de sepsis neonatal.

En el Hospital de Liaocheng People, Yang Ch, et en el 2013, se realizó un estudio donde se evaluó el valor clínico de los niveles de albumina sérica para la evaluación y el pronóstico de los recién nacidos prematuros con infecciones, donde se concluyó que los niveles más bajos de albúmina pueden estar asociados con un peor pronóstico. La hipoalbuminemia se la podría utilizar para el diagnóstico y el pronóstico de los recién nacidos prematuros tardíos con infecciones<sup>(14)</sup>

Otros estudios, por su parte, demuestran que en pacientes críticos agudos como crónicos los bajos niveles de albúmina sérica se asociarían a malos resultados. Existen reportes que demuestran que la concentración de albúmina medida entre las 24 y 48 horas después del ingreso a UCI, representaría un parámetro para predecir resultados. Un metaanálisis incluyendo 90 estudios de cohorte en pacientes críticos, demostró que la hipoalbuminemia constituiría por si sola un predictor de malos resultados.<sup>(10)</sup>

Se ha reportado que por cada 1 g/dl que disminuye la albúmina, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumentaría en un 89 y 137% respectivamente, y que la mortalidad asociada en pacientes con niveles de albúmina < 2 g/dl fluctuaría alrededor del 100%.<sup>(10)</sup>

Del mismo modo, se ha documentado que la capacidad para recuperar sus niveles de albúmina en los pacientes críticos representaría un buen predictor de resultados<sup>(10)</sup>

Dada la importancia de lo antes expuesto y considerando la necesidad de disminuir la tasa de mortalidad neonatal en el Hospital del niño Francisco de Icaza Bustamante, se considera oportuno evidenciar que la hipoalbuminemia no está instaurada como criterio predictor de sepsis neonatal y que se cree oportuno considerar a esta proteína como factor pronóstico de sepsis en neonatos así como determinar su medición en las primeras 48 horas de vida ya que este tiempo es el de mayor stress metabólico del paciente, siendo de gran aporte la realización del presente estudio de investigación.

## **9.2 Formulación del Problema**

¿Es la hipoalbuminemia un factor predictivo de mal pronóstico en neonatos con sepsis en el hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante?

## **OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS**

### **10.1 General**

Determinar el nivel de hipoalbuminemia como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal.

### **10.2 Específicos**

- Establecer la asociación de la hipoalbuminemia con los factores neonatales
- Identificar los factores de riesgo materno que se relacionan con sepsis neonatal.
- Estratificar los grupos de gravedad leve, moderado y severo en neonatos con sepsis.
- Determinar la asociación entre los niveles de hipoalbuminemia y sepsis neonatal.
- Determinar el riesgo de muerte en neonatos con sepsis e hipoalbuminemia.

## MARCO TEÓRICO

### 11.1 Inmunidad Neonatal

La inmunidad es un conjunto de mecanismos que intervienen en la defensa del organismo frente a diversos agentes extraños. Esta diferencia entre huésped /agente extraño es importante porque permite al huésped eliminar el agente, evitando lesionar de forma excesiva sus propios tejidos.

Existe diversidad de agentes extraños de los cuales en su mayoría causan patogenicidad al organismo. En la defensa del organismo se presentan dos mecanismos principales: la inmunidad natura innata (inespecífica) y la inmunidad adquirida, adaptativa (específica).<sup>(1)</sup>

La primera línea de defensa está constituida por las barreras fisicoquímicas, al vencer esta primera línea va a entrar en función la respuesta inmune innata que cumple con diversos mecanismos como fagocitosis, inflamación, proteínas de fase aguda, sistema del complemento, células Natural Killer (NK), células dendríticas.<sup>(1)</sup>

La inmunidad adquirida o adaptativa incluye la proliferación de linfocitos T y B, a su vez se divide en inmunidad humoral e inmunidad celular, la primera esta mediada por linfocitos B productores de anticuerpos y la segunda esta mediada por los linfocitos T que se diferencian en el timo y producen citoquinas. El Linfocito T según sea CD4+ o CD8+ producen diferentes patrones de citoquinas y por tanto tienen diferentes funciones en el organismo.<sup>(1,2)</sup>

El neonato carece de memoria inmunológica debido a que, en condiciones normales, el feto está exento de antígenos extraños, va adquiriendo memoria cuando entra en contacto con distintos antígenos. El recién nacido tiene un sistema inmunológico completo, aunque inmaduro, aun así, es capaz de responder a estímulos antigénicos, dicho sistema inmunológico madura gradualmente en su primer año de vida. Se detectan anticuerpos en mucosas tras el primer mes de vida en el 97% de los neonatos sanos.<sup>(1)</sup>

La sepsis neonatal constituye la causa más frecuente de muerte en los recién nacidos a término (RNT) y mayormente en prematuros (RNPT), el factor neonatal más importante que predispone a la infección es la prematuridad y el bajo peso al nacer. Su prematurez los predispone entre 3 y 10 veces a presentar mayor riesgo de infecciones, el subdesarrollo de su sistema inmune y de sus defensas compromete su habilidad para producir anticuerpos y establecer una respuesta inmune eficaz. <sup>(1,2)</sup>

## **11.2 Sepsis Neonatal**

Se define sepsis neonatal como la constatación de síntomas o signos clínicos y analíticos que tienen lugar dentro de los primeros 28 días de vida, <sup>(3)</sup> como resultado de una infección, que puede ser sospechada o demostrada microbiológicamente. Mientras que en recién nacido prematuro (RNPT) se considera sepsis neonatal aquella que ocurre dentro de las 44 semanas de edad post-menstrual, aunque este concepto no está aún en consenso. <sup>(3,4)</sup>

En las unidades de cuidados intensivos neonatales la sepsis es uno de los principales diagnósticos, sus signos clínicos pueden ser sutiles y poco específicos, por lo que su diagnóstico es un gran reto ya que puede conllevar a secuelas importantes e inclusive la muerte si se retrasa su tratamiento.

### **11.2.1 Clasificación**

La sepsis neonatal según su cronología se clasifica en:

Sepsis neonatal de inicio precoz (SNIP) (dentro de las primeras 72h de vida) y sepsis de inicio tardía (a partir de las 72h de vida). Este criterio cronológico no está exento de errores, pues hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío que con este criterio no serían consideradas como tales y sepsis nosocomiales de inicio precoz que serían falsamente clasificadas como verticales. <sup>(5)</sup>

Hasta la fecha no existe un test de laboratorio que indique un diagnóstico absoluto y a los falsos negativos en los hemocultivos se diferencian:

- a) Sepsis confirmada: síntomas o signos clínicos de infección y hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos.
- b) Sepsis probable signos y síntomas clínicos y dos resultados de laboratorio alterados.
- c) Sepsis posible: constatación de síntomas o signos clínicos de infección con PCR > 3 mg/dl.

Según la vía de adquisición de la infección se clasifica en:

- a) Sepsis de transmisión vertical: la infección se transmite de la madre al feto, durante el embarazo, el parto o la lactancia, generalmente es de inicio precoz. <sup>(6)</sup>

Para diagnosticar una sepsis vertical en un RN de más de 3 días se requiere un hemocultivo positivo a un microorganismo típico de transmisión vertical, la presencia de factores de riesgo y la presencia del mismo microorganismo en cultivo del exudado vaginal materno u otros cultivos maternos. <sup>(6)</sup>

- b) Sepsis de transmisión horizontal: la infección se produce por el contagio a partir de personas u objetos del entorno. Incluye tanto las adquiridas en la comunidad como las infecciones adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización, también llamadas infecciones asociadas a la atención de salud, por contacto con manos contaminadas del personal sanitario o con material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado. <sup>(6)</sup>

Según el momento del contagio se clasifican en:

- a) Infección prenatal: la que padece la madre durante el embarazo y que se transmite al embrión o al feto por vía transplacentaria o hematológica.
- b) Infección perinatal: la que adquiere el feto/RN tras contagiarse durante el proceso del parto o poco antes de éste por vía ascendente.
- c) Infección posnatal: la adquirida durante el periodo neonatal, principalmente por transmisión horizontal. <sup>(6)</sup>

### **11.2.2. Etiopatogenia y Fisiopatología**

En cuanto a la etiopatogenia es debida en gran parte a las infecciones de forma prenatal o durante el parto. El feto puede contaminarse por microorganismos

localizados en el canal genital materno, por vía ascendente (progresando por el canal de parto hasta alcanzar el líquido amniótico), o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por dicho canal, la transmisión puede ser por vía hematogena de forma menos frecuente. Principalmente la etiología es bacteriana, la sepsis causada por virus u hongos está en el 1% de los casos. En la sepsis de transmisión vertical los microorganismos más frecuentemente relacionados son: *Echerichia coli* y *Streptococcus agalactiae* en un 60%, y en tercer lugar de frecuencia se encuentra la *Listeria monocytogenes*.<sup>(6)</sup>

Los eventos fisiopatológicos de la sepsis se inician con la multiplicación de los gérmenes patógenos en un tejido e invasión subsiguiente del torrente sanguíneo, o la inoculación de sustancias extrañas (peptidoglicano, ácido lipoteicoico, endotoxinas o lipopolisacárido, exotoxinas) en la circulación, denominados detonadores;<sup>(9)</sup> luego de la agresión inicial, se desarrolla una respuesta pro-inflamatoria regulada por citoquinas, seguida por otra antiinflamatoria.

Es importante detallar que las citoquinas son una gran familia de glicoproteínas de bajo peso molecular, que participan directamente en varias funciones como el control celular e inmunológico, la regulación de la respuesta inflamatoria, la hematopoyesis y la reparación o remodelación tisular.<sup>(9)</sup> Determinan múltiples alteraciones fisiopatológicas observadas en la sepsis y especialmente interfieren en la microcirculación (inicialmente provocan vasodilatación y luego vasoconstricción); en el endotelio vascular (aumentando la permeabilidad), que es la estructura diana de la cascada inflamatoria; en el miocardio (depresión de la contractilidad) y en las células (déficit en la captación de oxígeno por estas en el choque séptico), además de estimular las del sistema inmunológico.<sup>(9)</sup>

Las primeras citoquinas que se liberan son las pro-inflamatorias, entre las cuales se hallan el factor de necrosis tisular (FNT) y las interleuquinas (IL) 1, 6 y 8, que aparecen en ese orden en la circulación sanguínea tras la agresión infecciosa. Se incluyen en este grupo: productos del ácido araquidónico, activación de neutrófilos y células endoteliales. Tales sustancias son las causantes de las manifestaciones clínicas iniciales de la sepsis, (taquicardia, polipnea y alteración tanto de la

temperatura como de la fórmula leucocitaria), que se presentan luego de 4-6 horas de iniciada la infección.<sup>(9)</sup>

Al activar la coagulación y el complemento sérico por las 2 vías: clásica y alterna, la endotoxina produce coagulación intravascular diseminada (CID), que al ocasionar microtrombosis, incrementa la hipoxia celular; pero además de ello, también moviliza la fosfolipasa A2 y pone en marcha el metabolismo de los fosfolípidos de la pared de las células inflamatorias, de modo que genera por un lado, los metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos, tromboxano A2 y prostaciclina) y, por otro, el factor activador de plaquetas (FAP), ambos con potentes efectos vasomoduladores y permeabilizadores de la pared vascular, que permiten la pérdida de líquido hacia el intersticio y originan agregación de plaquetas y hemorragias, vasoconstricción coronaria y pulmonar, así como disminución de la contractilidad miocárdica.<sup>(9)</sup>

La producción y liberación de citoquinas en dosis moderadas son importantes y necesarias para modular la respuesta inflamatoria; pero liberarlas descontroladamente o en cantidades elevadas, determina una respuesta amplificada que contribuye a la ocurrencia de alteraciones hemodinámicas y cardíacas, determinantes de la mortalidad por sepsis.<sup>(9)</sup>

### **11.2.3 Diagnóstico**

Diferentes autores han expresado la dificultad de estudiar a la sepsis neonatal debido a que en las primeras horas de vida neonatal su fisiología es dinámica y transicional, inclusive siendo más acentuada en prematuros, las limitaciones del volumen de sangre disponible tanto para hemocultivo como para pruebas de laboratorio, los factores de riesgo propios del neonato y las múltiples definiciones que ha adoptado la sepsis neonatal en el transcurso del tiempo y en los distintos trabajos de investigación realizados a nivel mundial, es por ello, que se debe considerar parámetros clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal.

### **11.2.3.1 Parámetros clínicos.**

La sepsis neonatal presenta signos clínicos y síntomas muy diversos que varían según la etiología de la infección y el paciente. Esta heterogeneidad de manifestaciones clínicas le otorga mayor dificultad a su diagnóstico. La sintomatología que pueden presentar es la siguiente: rechazo al alimento, irritabilidad, pobre succión, taquipnea, taquicardia, desaturación, síndrome de dificultad respiratoria, hipotermia o hipertermia (la temperatura corporal puede estar elevada, normal o disminuida). Sin embargo, es frecuente encontrar bajas temperaturas con fluctuaciones irregulares en los pretérmino y en la UCIN la temperatura se ve afectada por el uso de termocunas.

### **11.2.3.2 Parámetros de laboratorio**

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

No obstante, el simple aislamiento de bacterias en el hemocultivo no diagnostica la sepsis ya que puede tratarse de bacteriemia asintomática o de gérmenes contaminantes, sobre todo el estafilococo coagulasa negativo que son parte de la flora natural de la piel y mucosas <sup>(8)</sup>

2) La biometría hemática comúnmente utilizada en la evaluación de un neonato con sepsis, sin embargo, fluctuaciones en los niveles normales de los parámetros de laboratorio no se pueden usar para establecer el diagnóstico de sepsis.

Los índices anormales de neutrófilos, como un elevado o disminuido conteo de neutrófilos totales, o la presencia de neutrófilos inmaduros/totales, han sido asociados con sepsis neonatal sin llegar a tener un buen valor predictivo positivo. <sup>(8)</sup>

3) La procalcitonina es una proteína compuesta por 116 aminoácidos y un precursor de la calcitonina, además es un reactante de fase aguda y un biomarcador de sepsis neonatal. Es muy sensible (sensibilidad aproximada de 70%) pero, así como se eleva en infecciones también lo hace en enfermedades autoinmunes, cirugías recientes, vacunación reciente, y cuando se produce una aspiración de meconio. <sup>(6,8)</sup>

Las concentraciones de procalcitonina se empiezan a elevar a las 3-4 horas de ser expuestas a endotoxinas y alcanzan su pico máximo a las 6 horas. Su vida media es de 25-30 horas. Este péptido producido por monocitos y hepatocitos en respuesta a inflamación sistémica posee una mejor especificidad que la PCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas.

4) La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que se eleva cuando se produce una injuria tisular, infección bacteriana o septicemia. Esta proteína alcanza los picos máximos de elevación a las 48-72 horas de haberse producido la infección bacteriana y sus valores pueden sobrepasar cientos de veces su valor basal. Valores normales de PCR en las primeras horas de aparición de la sintomatología tienen un valor predictivo negativo de 99% en las infecciones. Sin embargo, la determinación seriada aumenta su utilidad ya que estudios sugieren una variación fisiológica de sus valores en los primeros días de vida.

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

En el caso que los niveles de PCR persistan en valores normales se correlaciona con la ausencia de infección, lo cual puede servir como guía para discontinuar los antibióticos en neonatos sin sepsis, disminuyendo de esa forma el riesgo de efectos adversos medicamentosos, el costo y la estancia hospitalaria. <sup>(8)</sup>

5) Citoquinas, en los neonatos con presencia de infecciones se produce una elevación pro-inflamatoria (IL-2, IL-6, IL-8, IFN y TNF $\alpha$ ) y antiinflamatorias (IL-4 e IL-10). Estas alteraciones ocurren antes que se alteren los demás biomarcadores y que aparezcan los signos y síntomas de sepsis. No obstante, las interleucinas 6 y 8 tienen una limitada función como marcadores clínicos ya que se normalizan en las primeras 24 horas. <sup>(8)</sup>

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

6) La albúmina es la proteína más abundante en el plasma, generalmente constituye más de dos tercios de las proteínas totales. Contribuye cerca del 80% de la presión oncótica del plasma, es la responsable de transportar muchas moléculas. Por lo tanto, la albúmina es altamente soluble en agua y se encuentra un tercio en el espacio intravascular y dos terceras partes se encuentra en el espacio extracelular. <sup>(19, 35)</sup>

Tiene forma elíptica, está constituida por 585 aminoácidos y su peso molecular es de 69.000 Dalton, esto hace que difícilmente atraviese la mayoría de capilares sanguíneos. Se mantiene en el torrente circulatorio y contribuye de manera fundamental a mantener la presión oncótica del plasma. Previene, por lo tanto, la salida de líquido intravascular al intersticial y favorece su reabsorción desde el espacio intersticial <sup>(10,11, 18,35)</sup>

La microcirculación hepática está compuesta por unos capilares especiales, las sinusoides, con amplios poros y elevada permeabilidad. Las sinusoides hepáticas son permeables a la albúmina y a otras proteínas de elevado peso molecular como el fibrinógeno. Esta proteína es sintetizada exclusivamente por el hígado, pasa a la circulación a través de los sinusoides hepáticas y permanece en el torrente circulatorio aproximadamente de 18 a 21 días. <sup>(10, 11, 13,31)</sup>

La síntesis diaria de albúmina es de 12 a 15 gramos y se lleva a cabo en los ribosomas unidos al retículo endoplásmico de los hepatocitos, una vez sintetizada es liberada en las cisternas del retículo endoplásmico, y llevada por esta vía hacia el complejo de Golgi, del cual sale en vesículas secretoras que se unen a la membrana plasmática antes de su secreción en el sinusoides <sup>(33)</sup> Por tanto es la principal determinante de la presión oncótica plasmática y es fundamental para el

mantenimiento de la misma; es necesaria para la correcta distribución de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y extravascular, localizado entre los tejidos. <sup>(10, 18, 33, 35 36)</sup>

Dentro de sus funciones citamos las siguientes:

- Mantenimiento de la presión oncótica.
- Barredor de radicales libres.
- Transporte de hormonas tiroideas.
- Transporte de hormonas liposolubles.
- Transporte de ácidos grasos libres (no esterificados).
- Transporte de bilirrubina no conjugada.
- Transporte de fármacos y drogas.
- Compite por la unión con iones de calcio.
- Control del pH (efecto anfótero).
- Funciona como un transportador de la sangre y lo contiene el plasma.
- Tiene efecto expansor de volumen.
- Regulador de líquidos extracelulares (efecto Donnan). <sup>(11,18)</sup>

La albúmina participa de forma muy significativamente en el proceso de transporte de sustancias procedentes del catabolismo celular desde su lugar de producción a los órganos excretores, fundamentalmente el hígado y el riñón. Además, Interviene en el transporte y eliminación de sustancias tóxicas que se acumulan en enfermedades agudas y crónicas como la sepsis, el cáncer, la insuficiencia renal y la diabetes. Finalmente, participa en el transporte de hormonas y fármacos a las células diana. <sup>(35)</sup> Se ha sugerido recientemente que la albúmina sérica es un marcador importante para el pronóstico a corto y largo plazo de la sepsis neonatal <sup>(12, 13, 14)</sup>, respaldado por un meta-análisis <sup>(14)</sup>, los niveles séricos de albumina se reducen en la fase aguda de las infecciones. Bajos niveles de albúmina sérica en enfermos críticos están asociados con la intensidad de la respuesta inflamatoria a las infecciones <sup>(13)</sup>. La hipoalbuminemia y la gravedad de las enfermedades están estrechamente asociadas tanto en adultos como en recién nacidos. <sup>(14)</sup>

### 11.3. Hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia es una condición clínica en la cual existe una reducción en los niveles séricos de albúmina por debajo de 3,5 g/dl. Por lo tanto, limita la capacidad del organismo para eliminar sustancias tóxicas, el transporte de sustancias con efectos fisiológicos esenciales, y la farmacocinética de los medicamentos, por ejemplo, el calcio que al viajar unido a la albúmina se hace vulnerable a las alteraciones que puedan existir en la concentración de esta proteína (aumentando o disminuyendo su concentración activa), y lo mismo ocurre con drogas y hormonas. <sup>(35)</sup> Posee una importante capacidad antioxidante, esta proteína tiene una alta concentración en la sangre, constituyendo el más poderoso antioxidante extracelular. <sup>(35)</sup>

Es capaz de fijar los radicales libres y una vez oxidada es eliminada rápidamente de la circulación. Los radicales libres tienen efectos perjudiciales sobre las membranas de las células y de los organelos intracelulares y afectan al funcionamiento celular. <sup>(19,37)</sup>

La albúmina al poseer carga negativa actúa como un ácido débil no volátil, por lo que su reducción en 1gr/dl puede incrementar los niveles de bicarbonato en 3,4 mmol/l. Por ello, la hipoalbuminemia puede generar alteraciones del equilibrio ácido base por su efecto alcalinizante <sup>(10)</sup>.

Es posible que el estrés oxidativo tenga efectos importantes sobre el funcionamiento de numerosos órganos y sistemas, incluyendo la capacidad antibacteriana de los granulocitos, macrófagos y la homeostasia de la microcirculación. En pacientes en estado crítico aumenta la permeabilidad capilar alterándose el intercambio entre los compartimentos intravascular y extravascular. <sup>(10)</sup>

La hipoalbuminemia se desarrolla por cuatro causas generales: disminución de la síntesis, aumento del catabolismo, aumento en la pérdida y alteración en la distribución. Una hipoalbuminemia secundaria a los dos primeros mecanismos requiere de un periodo prolongado de tiempo, considerando la vida media de la albúmina y que un 30% de los hepatocitos se encarga de producirla. El aumento de

pérdidas responde a varias causas entre ellas citamos; hemorragias, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y pérdidas exudativas (por ejemplo; quemaduras o drenajes quirúrgicos). En estos casos el descenso de la albúmina plasmática puede ser significativo en poco tiempo y mayor si se asocia a una administración rápida y vigorosa de fluidos. La alteración en la distribución de albúmina intravascular y extravascular es la causa más frecuente de edema en los pacientes críticos, considerando el común desarrollo de permeabilidad vascular aumentada o síndrome de escape capilar que provoca un rápido aumento del flujo de albúmina hacia el espacio extravascular. <sup>(10, 35,)</sup>

Fisiopatológicamente en la gran mayoría de los pacientes críticos subyace una respuesta inflamatoria que provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y albúmina. La hipoalbuminemia secundaria a este fenómeno representa un marcador de permeabilidad vascular aumentada más que un marcador de albúmina propiamente, si bien es cierto que existen otros factores interviniendo en el desarrollo de hipoalbuminemia en este contexto (ejemplo hemodilución por fluidos de resucitación, cambios en la síntesis y catabolismo de albúmina), pero que no desempeñarían un rol significativo en la etapa aguda de la enfermedad. Por lo tanto, lo anterior implicaría que la corrección de la permeabilidad capilar más que de los niveles de albúmina plasmática, es lo que se correlacionaría a mejores o peores resultados. <sup>(17, 10)</sup>

En relación a la hipoalbuminemia, también se han descrito que en pacientes críticamente enfermos la síntesis hepática de albúmina disminuiría, como consecuencia de una repriorización hacia la síntesis de reactantes de fase aguda. Tanto el factor de necrosis tumoral (FNT) como la interleukina 6 (IL-6) -importantes mediadores inflamatorios-, son capaces de deprimir el gen de transcripción de albúmina y, por ende, su producción <sup>(10,17)</sup>

Sin embargo, en escenas in vivo esto no resulta tan evidente, describiéndose una gran variabilidad en las tasas de síntesis, desde muy bajas hasta el doble de lo normal. <sup>(18)</sup> Por otro lado, existiría un catabolismo de albúmina elevado asociado al aumento de corticos esteroides generados durante la respuesta al stress, pese a esto la tasa total de

degradación disminuiría en la medida que lo hace la concentración plasmática de albúmina. <sup>(11)</sup> Por lo tanto, la degradación absoluta de albúmina disminuye, aunque la tasa de degradación fraccional sea normal o incluso elevada. <sup>(10,17)</sup>

Los nuevos conocimientos en atención perinatal han resultado en una mejor supervivencia de los recién nacidos. De hecho, la sepsis neonatal sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos a término y prematuros, con tasas de mortalidad del 3 al 50%, especialmente con patógenos gramnegativos. <sup>(27, 28,29)</sup>

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica a las infecciones, y el aislamiento de bacterias de la sangre se considera el criterio estándar para el diagnóstico de sepsis. <sup>(30, 5, 35)</sup> Sin embargo, toma 24-48 h para obtener resultados de cultivo. La inoculación de pequeñas cantidades de sangre disminuye su sensibilidad, ya que aproximadamente el 60-70% de los lactantes tienen un bajo nivel de bacteriemia. Además, si los resultados son negativos después de 48-72 h, los médicos aún tienen que tomar una decisión sobre cómo proceder, y se pierde un tiempo precioso. <sup>(30,38)</sup>

Se han realizado varios estudios sobre distintos marcadores, como los índices hematológicos, los reactivos de fase aguda, la proteína C reactiva, la procalcitonina, las citosinas y los marcadores de la superficie celular <sup>(38,39)</sup>. Últimamente, se ha mencionado que la albúmina sérica es un marcador importante para el pronóstico a corto y largo plazo de la sepsis neonatal <sup>(7, 40)</sup>, respaldado por un metanálisis. <sup>(7, 41)</sup> Los niveles séricos de albúmina disminuyen en la fase aguda de las infecciones <sup>(7)</sup>. Los niveles bajos de albúmina sérica en pacientes críticos están asociados con el aumento de la respuesta inflamatoria a las diferentes infecciones. La hipoalbuminemia y la gravedad de la enfermedad están estrechamente asociadas tanto en pacientes adultos como en recién nacidos. Los niveles reducidos de albúmina se deben a la redistribución, aumento del catabolismo o ambos <sup>(7)</sup>.

En la sepsis, el aumento de la permeabilidad vascular conduce a mayores niveles de albúmina en el compartimento intersticial <sup>(7)</sup>. Iacobelli y col. <sup>(42)</sup> informaron que la hipoproteinemia en el día 1 de vida se asoció de forma independiente con la muerte hospitalaria y con trastornos neurológicos graves. Se ha demostrado que la

hipoalbuminemia predispone a los recién nacidos a enterocolitis necrotizante <sup>(7,43)</sup>. La inyección de albúmina se ha sugerido para mejorar los resultados en recién nacidos y adultos, pero hay pocas pautas basadas en la evidencia <sup>(7)</sup>

Existen muchos estudios que demuestran que existe hipoalbuminemia en los pacientes que presentan patologías asociadas a estrés metabólico, siendo la causa más frecuente en pediatría las infecciones ocasionadas por el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), definiéndose como una respuesta sistémica a la infección que se caracteriza por taquicardia, taquipnea, alteraciones de la temperatura corporal, disminución de la resistencia vascular sistémica, leucocitosis o leucopenia, entre otros. <sup>(33)</sup>

El diagnóstico de infección neonatal requiere la consideración y análisis exhaustivo de todos los factores de riesgo presentes tanto maternos como neonatales (prenatales y perinatales), una evaluación minuciosa de los signos y síntomas presentes, y la revisión e interpretación de los resultados de los laboratorios que se realicen en cada paciente.

Los signos y síntomas de infección neonatal son inespecíficos y muy variados, incluyen apnea, rechazo a la vía oral, distensión abdominal, dificultad respiratoria, letargia e hipotonía, entre otros.

Todavía hay muy pocos informes sobre la relación entre la hipoalbuminemia y la gravedad y el pronóstico de la enfermedad en recién nacidos y prematuros con infecciones.

## **FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS**

H0: La hipoalbuminemia no tiene valor como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal en la UCIN del Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante.

Ha: La hipoalbuminemia tiene valor como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal en la UCIN del Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante.

## **METODOLOGIA**

### **13.1 Justificación de la elección del Método**

En la presente Investigación usamos los siguientes métodos: observacional, longitudinal, analítico.

Método Observacional, porque el origen de mi investigación se basó en lo observado en mis prácticas hospitalarias, realizadas en el área de neonatología, en el periodo de marzo a septiembre de 2019.

Método Transversal, porque estudiamos a los neonatos en un período determinado de tiempo (marzo a septiembre del 2019), para poder tener un campo de estudio más amplio y de esta manera sea un mayor número de neonatos que presentaran infección neonatal y se pudiera trabajar de mejor manera la investigación.

Método Analítico, porque analizamos bibliografía, entre libros, documentos, artículos científicos, informes especializados de los cuales hemos obtenido inferencias útiles a nuestras interpretaciones y conclusiones.

### **13.2 Tipo de Investigación.**

El tipo de investigación desarrollado es Observacional

### **13.3 El nivel de investigación**

El nivel de investigación fue de tipo Prospectivo y Transversal

### **13.4 El diseño**

El diseño con el que se realizó la presente investigación es un estudio Descriptivo, de tipo Prospectivo.

#### **13.4.1 Población y muestra**

La población estuvo representada por todos los recién nacido (RN), en el periodo comprendido desde Marzo a Septiembre 2019, en neonatos con sepsis. La muestra de los casos de estudio fue obtenida mediante un muestreo no probabilístico, conformada por los RN que ingresen al Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante y cumplan con los criterios de selección.

#### **13.4.2 Criterios de inclusión**

- Neonatos con sepsis admitidos en la UCIN del Hospital Francisco Icaza Bustamante (HFIB), que no recibieron hemocomponentes, ni albumina antes de la determinación de albumina sérica
- Valores de albumina sérica < 3,5 mg/dl.
- Neonatos con criterio de sepsis por clínica y laboratorio.
- Neonatos ingresados dentro del periodo determinado para el estudio.

#### **13.4.3 Criterios de exclusión**

- Toma de la muestra de sangre > 48 horas
- Incompatibilidad sanguínea materna fetal.
- Antecedentes maternos de plasmaferesis durante el embarazo.
- Malformaciones congénitas, trastornos cromosómicos o sospecha de enfermedades metabólicas genéticas y alteraciones renales.

#### **13.4.4 Recolección de datos**

La presente investigación fue desarrollada en una primera parte con la toma de muestra al paciente que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión para la determinación de albumina sérica. En una segunda parte se procedió a través de fichas de observación, a recopilar datos en base a las variables de estudio como son los niveles de hipoalbuminemia leve 2.5 - 3,4 mg/dl, hipoalbuminemia moderada 1.6 - 2.4 mg/dl, hipoalbuminemia severa < 1.5 mg/dl, datos del recién nacido como sexo, peso, edad gestacional, todos los seleccionados debían presentar sepsis y datos maternos entre los que incluían factores de riesgo materno, tipo de parto, edad materna.

#### **13.4.5 Técnicas de Análisis Estadísticos**

Los datos recolectados posteriormente fueron ingresados en el programa Excel siendo elaborada una base de datos, protegiendo siempre la identidad del paciente utilizando códigos, y en el Software estadístico IBM SPSS versión 25, para el procesamiento de datos y análisis estadístico respectivo con frecuencias, porcentajes, chi cuadrado (valor  $p < 0.05$ ) y como medida de asociación odds ratio.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar

Se calculó el odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC) para los factores de riesgo independientes para mortalidad. Las OR se ajustaron para los factores de riesgo relacionados con el paciente. Se determinó como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis, con un intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 25 y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos.

### 13.5 Operacionalización de Variables

#### Matriz de Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE ESCALA
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>			
Hipoalbuminemia	Concentración de albúmina por debajo de los rangos referenciales	1.- Leve 3.4 – 2.5 g/dl 2.- Moderado: 2.4 -1.6 g/dl 3.- Severa: < 1.5 g/dl	Ordinal
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE, PREDICTIVAS O ASOCIADAS</b>			
Sexo	Carácter o cualidad biológica que distingue al femenino con el masculino.	1.- Masculino 2.- Femenino	Nominal
Edad gestacional	Es el periodo de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento, durante el cual el feto crece y se desarrolla dentro del útero de la madre.	1.- Prematuro < 37 semanas de gestación 2.- A termino entre 37 a 41 semanas de gestación 3.- Postérmino >42 semanas de gestación	Nominal
Peso	Peso en gramos del neonato al momento del nacimiento	1.- Adecuado 2.500-4.000 gramos 2.- Bajo peso < 2.500	Nominal

		gramos 3.- Muy bajo peso < 1500 gramos 4.- Grande > 4000 gramos	
Tipo de parto	Forma de nacimiento del neonato	1.- Vaginal 2.- Cesárea	
Sepsis	Presencia de síntomas o signos clínicos de infección, marcadores biológicos de SIRS (recuento leucocitario alterado según los criterios, PCR mayor 10 mg/dl) y hemocultivo positivo	1.- Sepsis confirmada: signos clínicos y HMC + 2.- Sepsis probable dos resultados de laboratorio alterados. 3.- Sepsis posible PCR > 10 md/dl	Nominal
Mortalidad	Mortalidad de recién nacidos: desde el nacimiento hasta los 28 días	1.- Vivo 2.- Muerto	Nominal
Factores maternos	Manifestación clínica que se presentan durante la gestación	Fiebre RPM>18 horas Corioamnionitis IVU Infección vaginal Oligohidranmios	Nominal

## PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

La presente investigación fue realizada en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, durante el periodo marzo a septiembre 2019 donde se recolectaron datos de 98 neonatos.

En la muestra seleccionada se encontró un mayor porcentaje de neonatos con edad gestacional comprendida entre 37 y 41 semanas con un porcentaje del 67.3%; según el sexo predominó el masculino con el 64.3% y con el 35.7% para el femenino, de acuerdo con el peso fue mayor entre 2500-4000 gramos con 60.2%

En relación con la edad materna se encontró mayor proporción de madre en edades entre 20 y 25 años con 25%, sin embargo, se debe mencionar que entre las edades de 15- 19 años se presentó un porcentaje 22.5%, el tipo de parto más frecuente fue cesárea con el 48%, presentándose dos partos extra-hospitalarios con el 1,9%.

Al realizar la asociación entre los factores neonatales e hipoalbuminemia los resultados son:

**Tabla 1. Sexo del neonato con hipoalbuminemia**

		RN con hipoalbuminemia			Total	
		Severa 0.5-1.5 gr/dl	Moderada 1.6-2.4 gr/dl	Leve 2.5-3.4 gr/dl		
Cuál es el sexo	Masculino	Recuento	3	31	29	63
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	75,0%	73,8%	55,8%	64,3%
		% del total	3,1%	31,6%	29,6%	64,3%
	Femenino	Recuento	1	11	23	35
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	25,0%	26,2%	44,2%	35,7%
		% del total	1,0%	11,2%	23,5%	35,7%
Total		Recuento	4	42	52	98
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	4,1%	42,9%	53,1%	100,0%

De un total de 98 neonatos, 63 fueron masculinos con un porcentaje 64.3% y 35 femeninos con 35.7%, presentándose hipoalbuminemia leve 53.1%, hipoalbuminemia moderada 42.9%, hipoalbuminemia severa 4.1%, la mayor frecuencia de casos fue en el sexo masculino con 31 neonatos que presentaron hipoalbuminemia moderada con un porcentaje de 31.6%.

Al realizar la asociación de variables como estadística correlacional, entre el sexo y la hipoalbuminemia, mediante la aplicación de la prueba chi cuadrado de Person, no se encontró asociación.

**Tabla 1.2 Edad gestacional del neonato con hipoalbuminemia**

			RN con hipoalbuminemia			Total
			Severa 0.5-1.5 gr/dl	Moderada 1.6-2.4 gr/dl	Leve 2.5-3.4 gr/dl	
Cuál es la edad gestacional	Prematuro < 37 semanas	Recuento	2	12	17	31
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	50,0%	28,6%	32,7%	31,6%
		% del total	2,0%	12,2%	17,3%	31,6%
	A termino entre 37 y 41 semanas	Recuento	1	30	35	66
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	25,0%	71,4%	67,3%	67,3%
		% del total	1,0%	30,6%	35,7%	67,3%
	Postérmino > 42 semanas	Recuento	1	0	0	1
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	25,0%	0,0%	0,0%	1,0%
		% del total	1,0%	0,0%	0,0%	1,0%
Total	Recuento	4	42	52	98	
	% dentro de RN con hipoalbuminemia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	4,1%	42,9%	53,1%	100,0%	

Dentro de la edad gestacional, el 31.6% fueron prematuros, el 67.3% a término y el 1% postérmino, presentando el 53.1% hipoalbuminemia leve, el 42.9% hipoalbuminemia moderada y el 4.1% hipoalbuminemia severa, demostrando el

mayor número de casos en 35 neonatos a término con hipoalbuminemia leve que corresponde al 35.7%.

Al realizar la asociación de variables como estadística correlacional, entre la edad gestacional y la hipoalbuminemia, mediante la aplicación de la prueba chi cuadrado de Person, presento una asociación estadísticamente significativa con valor de p: 0.000.

**Tabla 1.3 Peso del neonato con hipoalbuminemia**

		RN con hipoalbuminemia			Total	
		Severa 0.5-1.5 gr/dl	Moderada 1.6-2.4 gr/dl	Leve 2.5- 3.4 gr/dl		
Cuál es el peso	Adecuado 2500 - 4000 gramos	Recuento	1	26	32	59
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	25,0%	61,9%	61,5%	60,2%
		% del total	1,0%	26,5%	32,7%	60,2%
	Bajo peso menos 2500	Recuento	2	10	17	29
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	50,0%	23,8%	32,7%	29,6%
		% del total	2,0%	10,2%	17,3%	29,6%
	Muy bajo peso menos 1500	Recuento	0	5	2	7
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	0,0%	11,9%	3,8%	7,1%
		% del total	0,0%	5,1%	2,0%	7,1%
	Grande > 4000	Recuento	1	1	1	3
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	25,0%	2,4%	1,9%	3,1%
		% del total	1,0%	1,0%	1,0%	3,1%
Total	Recuento	4	42	52	98	
	% dentro de RN con hipoalbuminemia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	4,1%	42,9%	53,1%	100,0%	

De acuerdo al peso 60.2% presentaron un peso adecuado (2500-4000 gramos), 29.6% bajo peso (< 2500 gr), 7.1% muy bajo peso (<1500 gr) y 3.1% grandes para la edad gestacional (>4000), presentando el mayor número de casos aquellos con peso adecuado para la edad gestacional en número de 32 neonatos con hipoalbuminemia leve que corresponde a un porcentaje de 32.7%

Al realizar la asociación de variables como estadística correlacional, entre el peso y la hipoalbuminemia, mediante la aplicación de la prueba chi cuadrado de Person, no hubo asociación estadísticamente significativa presentando p: 0.087.

**Tabla 2 Distribución según factor de riesgo materno que se relacionan con sepsis neonatal.**

Que patología fue frecuente en el embarazo	Neonatos con sepsis	Sepsis confirmada			Total
		Sepsis confirmada signos clínicos y HMC+	Sepsis probable resultados de laboratorio alterados	Sepsis posible PCR >10 mg/dl	
Fiebre materna	6	2	5	13	
Corioamnionitis	2	0	0	2	
Infección vaginal	13	5	7	25	
Infección urinaria	17	9	7	33	
Oligohidramnio	2	0	0	2	
RPM > 18 horas	14	6	3	23	
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>98</b>	

Dentro de las patologías más frecuentes durante el periodo de gestación citamos la infección urinaria 32.3%, infección vaginal 24,5% y RPM > 18 horas en 22,5%, en nuestro estudio todas las madres presentaron alguna patología durante su gestación, existiendo madres que presentaron dos patologías a la vez durante el embarazo.

**Tabla 3 Sepsis neonatal con Hipoalbuminemia**

		RN con hipoalbuminemia			Total	
		Severa 0.5-1.5 gr/dl	Moderada 1.6-2.4 gr/dl	Leve 2.5- 3.4 gr/dl		
Neonatos con sepsis	Sepsis confirmada signos clínicos y HMC+	Recuento	3	31	26	60
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	75,0%	73,8%	50,0%	61,2%
		% del total	3,1%	31,6%	26,5%	61,2%
	Sepsis probable dos resultados de laboratorio alterados	Recuento	1	7	12	20
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	25,0%	16,7%	23,1%	20,4%
		% del total	1,0%	7,1%	12,2%	20,4%
	Sepsis posible PCR >10 mg/dl	Recuento	0	4	14	18
		% dentro de RN con hipoalbuminemia	0,0%	9,5%	26,9%	18,4%
		% del total	0,0%	4,1%	14,3%	18,4%
Total	Recuento	4	42	52	98	
	% dentro de RN con hipoalbuminemia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	4,1%	42,9%	53,1%	100,0%	

El porcentaje de neonatos con sepsis de acuerdo a los criterios de Zea A.et. fue del 61.2% neonatos que presentaron sepsis confirmada, 20.4% sepsis probable y 18,4 sepsis posible, de acuerdo a los niveles de albumina en sangre tomados en estos pacientes durante las primeras 48 horas se presentaron 52 con hipoalbuminemia leve que equivale al 53.1%, 42 con hipoalbuminemia moderada equivalente al 42.9%, y 4 con hipoalbuminemia severa que equivale al 4.1%, demostrando mayor incidencia con 53.1% la hipoalbuminemia leve en aquellos que presentaron sepsis confirmada.

**Tabla 4 Asociación entre los niveles de hipoalbuminemia y Sepsis neonatal**

	RN con hipoalbuminemia			Total
	Severa 0.5-1.5 gr/dl	Moderada 1.6-2.4 gr/dl	Leve 2.5- 3.4 gr/dl	
Neonatos con Sepsis confirmada signos clínicos y HMC+	3	31	26	60
Sepsis probable dos resultados de laboratorio alterados	1	7	12	20
Sepsis posible PCR >10 mg/dl	0	4	14	18
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>52</b>	<b>98</b>

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,387 <sup>a</sup>	4	,117
Razón de verosimilitud	8,250	4	,083
Asociación lineal por lineal	6,663	1	,010
N de casos válidos	98		

a. 3 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,73

Al realizar la asociación de variables entre los niveles de hipoalbuminemia y la sepsis nos ha salido una p no significativa, por lo que se recategorizaron a los pacientes.

**Tabla 4.1 Asociación de sepsis neonatal con hipoalbuminemia**

		RN con hipoalbuminemia		Total
		Moderada 1.6-2.4 gr/dl	Leve 2.5-3.4 gr/dl	
Neonatos con sepsis	Sepsis confirmada y HMC+	31	26	57
	Sepsis probable dos resultados de laboratorio alterados	7	12	19
	Sepsis posible PCR >10 mg/dl	4	14	18
<b>Total</b>		<b>42</b>	<b>52</b>	<b>94</b>

Se consideró de acuerdo a un resultado previamente obtenido, que la cantidad mínima de pacientes con hipoalbuminemia severa podría influir de manera no positiva en la correlación de variables y por ende en los resultados, razón por la que se los incluyo en la categoría que lo precedía, obteniéndose a través de la prueba chi cuadrado una significancia estadística entre ambas variables, con valor de  $p: < 0.042$

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,318 <sup>a</sup>	2	,042
Razón de verosimilitud	6,589	2	,037
Asociación lineal por lineal	6,238	1	,013
N de casos válidos	94		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,04.

**Tabla 5 Riesgo de mortalidad con sepsis neonatal e hipoalbuminemia**

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para RN con hipoalbuminemia (Moderada 1.6-2.4 gr/dl / Leve 2.5-3.4 gr/dl)	,452	,136	1,503
Para cohorte Cual fue la evolución del neonato = Vivo	,896	,755	1,063
Para cohorte Cual fue la evolución del neonato = Muerto	1,981	,700	5,609
N de casos válidos	94		

Al realizar el análisis estadístico del riesgo de muerte en neonatos con sepsis e hipoalbuminemia podemos observar en esta tabla, un OD 1.5 veces mayor de probabilidad de muerte en los pacientes que presentan hipoalbuminemia moderada.

## DISCUSION

Este estudio investigativo describe que los pacientes ingresados por sepsis en la UCIN del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante en el periodo de marzo a septiembre 2019 y los valores de albúmina sérica como predictores de mortalidad.

La evidencia encontrada en la literatura médica, a nivel pediátrico y neonatal, a cerca de investigaciones realizadas nos permitió hacer la siguiente evaluación de nuestros resultados, diferenciando los principales hallazgos con estudios de investigación que tuvieron diseños parecidos al nuestro.

Los resultados obtenidos en relación con el sexo fueron en mayor porcentaje para el masculino, al igual que el peso adecuado para la edad gestacional, datos similares en cuanto al sexo reporta el estudio de Chunyan, Yang, año 2016\_ donde se reporta mayor incidencia del sexo masculino de una población de 257 pacientes. <sup>(14)</sup>

En relación con la edad gestacional nuestro estudio dio como resultado un porcentaje menor de prematuros en relación a la investigación realizada por López 2016 donde fue mayor el porcentaje con el 51.5%.

En cuanto al riesgo de infecciones maternas se evidencio un mayor porcentaje en nuestro estudio de infección de vías urinarias seguido de infección vaginal y rotura prematura de membranas, con similares resultados presentados por López, M en el año 2016 en su estudio realizado en el Hospital Roberto Gilbert de la ciudad de Guayaquil\_ donde las madres presentaron 2 o más patologías en el 35% de casos, siendo las más frecuentes las infecciones urinarias y vaginales. <sup>(60)</sup>

Clemades, Ana, en su estudio analítico de grupos comparativos en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Ginecoobstétrico “Mariana Grajales” de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, presento dentro de los factores de riesgo materno, rotura de membrana mayor de 18 horas en más de la mitad de la población estudiada 45,7%, fiebre intraparto 30%, e infección de vías urinarias 15,7%, con porcentajes en relación al presente estudio, donde la ruptura prematura de membranas represento un 22.5% ocupando el tercer lugar, la infección de vías urinarias el 32.3% y la fiebre 12.7% de todo campo de estudio.

Ramírez R 2014 realizó un estudio de sepsis Neonatal en Recién Nacidos en Hospital León Becerra de Milagro período 2014, donde indica que la rotura prematura de membranas fue la mayor causa de sepsis neonatal, seguida de infecciones materna de vías urinarias y vaginales con un 35,75%.<sup>(57)</sup> porcentajes parecidos a este estudio donde la infección urinaria corresponde al 32.3%

En relación a los niveles de hipoalbuminemia tomados durante las primeras 48 horas de ingreso hospitalario se encontró una mayor presentación de la hipoalbuminemia leve (2,5 -3,4 g/dl) en aquellos neonatos con sepsis neonatal confirmada con el 53.1%, encontrándose resultados relacionados a los presentados por el estudio del hospital universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona-España en el 2017 por Velásquez, K, donde se evidenció mayor proporción de casos 58.4% para aquellos con albumina con valores de 2.5 – 3.4g/dl, seguidos por aquellos que tenían albumina entre 1.6-2.4g/dl en el 33%.

En el estudio realizado también se evidencio la asociación entre los niveles de albumina y la sepsis neonatal, obteniéndose una  $p < 0.042$ , siendo estadísticamente significativa en comparación a otros estudios; se estimó el riesgo de muerte en neonatos con sepsis e hipoalbuminemia, presentándose 1.5 veces mayor probabilidad de muerte en los pacientes que presentan hipoalbuminemia moderada, es decir mientras más descende la albumina sérica mayor incidencia Estos resultados mostraron similitud con el estudio de López 2016, donde la hipoalbuminemia constituyo un factor predictivo de mortalidad al comprobarse la significancia estadística, donde la hipoalbuminemia ( $p < 0,001$ ,  $OR=11,39$   $IC=95\%$ ) constituyo una variable significativa para la predicción de mortalidad en sepsis neonatal.<sup>(60)</sup>

## CONCLUSIONES

- Neonatos de todo peso y edad gestacional son afectados por sepsis, principalmente en prematuros por presentar su sistema inmunológico inmaduro.
- Las patologías maternas gestacionales en mayor proporción de casos fueron las infecciones urinarias, infecciones vaginales y RPM.
- La hipótesis del estudio fue confirmada, al ser la hipoalbuminemia una variable estadísticamente significativa en sepsis neonatal ( $p < 0,042$ ).
- El riesgo de muerte en neonatos que presentaron hipoalbuminemia fue 1.5 mayor en aquellos pacientes que presentan hipoalbuminemia moderada

## **RECOMENDACIONES**

- 1.- Debe haber control en el cumplimiento de los programas y protocolos del MSP relacionados a la atención de la mujer gestante en los diferentes niveles de atención, como preventivo de patologías relacionadas al embarazo y factores de riesgo relacionados a patologías neonatales como la sepsis
- 2.- Apoyar al Ministerio de Salud Pública (MSP) en sus campañas de bienestar materno-infantil para disminuir las infecciones en las mujeres durante el embarazo.
- 3.- Coordinar con el MSP la medición de la albúmina sérica en los neonatos con sepsis ya que a través de este estudio se ha evidencia que es un marcador predictor de sepsis
- 4.-\_Elaborar un protocolo de atención en neonatos con sepsis utilizando la albumina como factor predictivo.
- 5.- Se sugiere utilizar este protocolo de investigación para fortalecer el nivel académico de la UCSG.

## BIBLIOGRAFÍA

Al-Subaie N., Reynolds T, Myers A. et al: C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *Br J. Anaesth*, 2010; 105-25.

Alcalde C, Diego J. Características clínicas de la sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2015. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado el 3 de octubre de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4679>

Álvarez D. Hipoalbuminemia como factor predictivo de mortalidad en sepsis y choque séptico por clínica, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. [Guatemala]: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2013

Álvarez M, Dayrel C. Valor de la albúmina sérica en niños admitidos en una unidad de cuidados intensivos *Rev. Cub Med Int Emerg* Vol. 14, 2015;(4):7-15

Amaral S, Hwang W, Fivush B. Serum Albumin Level and Risk for Mortality and Hospitalization in Adolescents on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 759-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386701/>.

Aríz C, Clemades A, Guerra J, Pérez J, García N, Mederos Y. Sepsis neonatal de inicio precoz en una unidad de cuidados neonatales: gérmenes asociados. *Inicio* > Volumen 13, Número 2 (2019)

Arroyo V y Fernández J. Bases fisiopatológicas del uso de la albúmina humana en la cirrosis hepática. Servicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y CIBER eh, Barcelona, España. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(1):42---49.

- Artero A., Zaragoza R., Camarena J. et al: Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J. Crit Care*, 2010; 25:276-81.
- Ascencio M, Fernández J, Pérez R. Albúmina como reactante de fase aguda en niños infectados. Venezuela: Universidad de Oriente; 2008. Disponible en: <http://ri.bib.udo.edu.ve/bitstream/123456789/71/1/TESIS-Medicina-AMyFJ.pdf>
- Bacardí P, Paéz Y, Romero O, Ibrahim L. Hipoalbuminemia e infección postoperatoria en una unidad de atención al grave. *Panorama Cuba y Salud* 2017; 12(3): 24-29.
- Beltran M, Camba F, Céspedes M. Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Sepsis Neonatal De Inicio Precoz. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona FEBRER 2019.pag 4-7.
- Bocanegra I, Garza A, Rodríguez I. Valor pronóstico de la Hipoalbuminemia en niños en estado crítico. Vol. 76, número 3, *medigrafif*, 2009 pág. 117-120
- Caironi P, Tognoni G, Masson S. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370:1412-21.
- Camacho A, Spearman P, Stoll B. Enfermedades infecciosas neonatales: evaluación de sepsis neonatal. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60: 367–89. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]. [Google Scholar]
- Cieza J, Casillas A, Fieno A. Asociación del nivel de albúmina sérica y alteraciones de los electrolitos, gases sanguíneos y compuestos nitrogenados en pacientes adultos incidentes del servicio de emergencia de un hospital general, *Rev. Med Hered*. 2016; 27:223-229.
- Cortés J. Fernández Cruz L, Beltrán E, Narváez C, Fonseca E. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *MED.UIS*. 2019; 32(3):35-47.

Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatal*. Agosto de 2016; 57(4):265–73.

Chan P, Clara M, Dumia M. Association Between Hypoalbuminemia and Failure to Wean from Mechanical Ventilator. *Philippine Journal of Internal Medicine* 2011; 49 (3): 123-29. Disponible en: [http://pcp.org.ph/images/stories/pjim\\_49/issue3\\_julsep2011/2OR\\_Association\\_Between\\_Hypoalbuminemia.pdf](http://pcp.org.ph/images/stories/pjim_49/issue3_julsep2011/2OR_Association_Between_Hypoalbuminemia.pdf).

Clemades A, Aríz C, Guerra J, Pérez M, Kochetkova A, Kedisobua E. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. *Acta Médica del Centro / Vol. 13 No. 1* 2019 pág. 2-10 <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>.

Duarte M, León D, Larrondo H. Estado nutricional del paciente sujeto a ventilación mecánica en una unidad de cuidados críticos. *Rev. Cub Aliment Nutr* 2010; 20(1):92. 101. Disponible en: [http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol\\_20\\_1/Articulo\\_20\\_1\\_92\\_101.pdf](http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_20_1/Articulo_20_1_92_101.pdf).

Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018 INEC [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Nacimientos\\_Defunciones/2018/Principales\\_resultados\\_nac\\_y\\_def\\_2018.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2018/Principales_resultados_nac_y_def_2018.pdf).

Fajardo G, Flores R, Cárcamo G. Caracterización General de Sepsis Neonatal Temprana. *Rev. Fac. Cienc. Méd.* Julio - Diciembre 2017. Pág. 1-8.

Fajardo R, Cárcamo G. Caracterización General de Sepsis Neonatal Temprana *Rev. Fac. Cienc. Méd.* Julio - Diciembre 2017.

Gaitan C, Camacho G. Sepsis neonatal. *PRECOP. Sociedad Colombiana de Pediatría*. 2014; 13, 7-26.

- Gazzaneo, M, Tineo, E, Chapín, Y, Vizcaíno, R. Albúmina sérica como indicador negativo de estrés metabólico en pacientes pediátricos con sepsis. Estado Anzoátegui. Vol. 68 w 1, enero - marzo 2005. Pág. 2- 9.
- Gentile L, Nacionales D, Lopez M, Vanzant E, Cuenca A, Cuenca A, et al. Protective Immunity and Defects in the Neonatal and Elderly Immune Response to Sepsis. *J Immunol.* 21 de marzo de 2014; 192(7):3156.
- González A, González G, Elizondoa R. Hipoalbuminemia en el desenlace clínico de pacientes con sangrado de tubo digestivo alto no variceal. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, Volume 81, Issue 4, October–December 2016, Pagés 183-189.
- Granzotto J, Miranda R, Oliveira M. Sepse neonatal precoce e mortalidade em uma unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre Brasil [Internet].* 2013 [citado 5 Jun 2015]; 57(2):57-62. Disponible en: <http://www.amrigs.com.br/revista/57-02/1200.pdf>.
- Hengst J. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care.* 2003; 3(1):3–13. [PubMed: 12882177].
- Hernández A. Factores que influyen en la mortalidad en los pacientes graves con cirugía abdominal. *Rev Cubana Cir.* 2014[citado 16 Ago. 2012]; 53(2).
- Hernández I, Montes de Oca M, Causa N, Ruiz M, González D. Caracterización clínico epidemiológica de recién nacidos admitidos por sepsis temprana. *Western Regional Hospital, Belice, 2015. Multimed [Internet].* 2016 Jul [citado 22 Sep 2016]; 20(4):771-83. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/274/349>
- Herrera A, Rodríguez R, Hernández V, El Sistema Inmune Neonatal y su Relación con la Infección Vol. 22, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2013 pág. 101-113.

Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med.* 2012; 40(5):587–90. [PubMed: 23120762].

Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Sepsis de inicio temprano y tardío en lactantes de muy bajo peso al nacer de un gran grupo de unidades de cuidados intensivos neonatales. *Early Hum Dev.* 2012; 88 (Supl. 2): S69–74. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar].

Iacobelli S, Bonsante F, Lacoutiere C, et al. Hypoproteinemia on the first day of life and adverse outcome in very preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2012; 32:520– 24. [PubMed] [Google Scholar]

Jara M. Valor predictivo del score de sepsis en la sospecha de sepsis neonatal. Hospital General docente de Riobamba. 2010. [Riobamba, Ecuador]; 2010. Libny Betsabeth More Huamán. Hipoalbuminemia Como Predictor De Mortalidad En Pacientes Pediátricos Críticos Del Hospital Regional Cayetano Heredia - Piura. Período 2009 - 2013. [Piura, Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2014.

Kasper D, Altiok I, Mechtler T, Böhm J, Straub J, Langgartner M, et al. Molecular Detection of Late-Onset Neonatal Sepsis in Premature Infants Using Small Blood Volumes: Proof-of-Concept. *Neonatology.* 2013; 103(4):268–73. [PubMed: 23485823]

León D. Empleo de la albúmina en el entorno de los cuidados crítico, Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba. Año 2015. Correo electrónico: leonperez1952@gmail.com. Pág. 1-11.

Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: Minsap; 2013. p. 68-77. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario\\_2012.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf).

- Mussap M, Cibecchini F, Noto A, Fanos V. In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(S2):24–6. [PubMed: 24059548].
- Pacheco S, Guevara R, Céspedes P, Darras E, Mallea Yáñez L. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica? *Rev. Chil Pediatr.* 2007; 78(4):403-13.57.
- Pérez P, Pino J, Cleves. D, Torre A, Rosso F, Ballesteros A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali-Colombia. *Infecto* 2018; 22(3): 141-146
- Qian S, Liu J. Relationship between serum albumin level and prognosis in children with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012; 50(3): 184-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801198>
- Ramasamy S, Biswal N, Bethou A, Mathai B. Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2014; 60(1):83–86. [PubMed: 24064510].
- Ramírez R. Sepsis Neonatal en Recién Nacidos en HLBM período 2014. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad de Guayaquil;
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304–77.
- Rodríguez M, López C, Arredondo J, Gutiérrez P, Sánchez F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pública de México [Internet].* 2003 [citado 5 Jun 2015]; 45(2): [aprox. 7 p.].

- Roserberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol.* 2008; 32(3):219-24.  
Disponibileen: <http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2012.25.issue-9-10/jpem-2012-0222jpem-2012-0222.xml>.
- Rowensztein H, Ruvinsky S. Guías De Atención Pediátrica (Gap) Uso De Albumina En Pediatría – Actualización 2016 pág. 14,32.
- Salazar Lay, Ávila D. Inmunología perinatal. *Rev. Latin. Perinat.* 17 (4) 2014.
- Stefanovic IM. Sepsis neonatal. *Biochem Med (Zagreb)* 2011; 21: 276–81. [PubMed] [Google Scholar].
- Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):61–8. [PubMed: 22341537]
- UN Inter-agency Group. Levels and trends in Child Mortality. World Health Organization; 2017
- Valverde J. Epidemiological, pathophysiological and clinical fundamentals of sepsis in children MsC. *Medisan* 2011; 15(8):1156
- Velásquez Keyla. Hipoalbuminemia como valor Predictor de evolución en Infección Neonatal .Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” año 2017.
- Velázquez M, Dautt J, Murillo J, Gastélum C. Hipoalbuminemia Como Factor Relacionado a Mortalidad en Pacientes con Sepsis del Hospital General de Culiacán. *Arch Salud Sin*, Vol. 7 No. 1. Año 2010 Pág. 6-10.
- Wynn J. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28, 135–140.
- Wynn J, Wong H. Fisiopatología y tratamiento del shock séptico en neonatos. *Clin Perinatol.*2010; 37: 439-79. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Yang Ch, Zhaoguo L, Min T, Ping X, Baoyun L, Qiaozhi Y, y Yujun Y. Relación entre los niveles de albúmina sérica y las infecciones en recién nacidos prematuros tardíos 2016; 22: 92–98.

Zea, A, Turin C, Ochoa T. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. Rev. Perú Med Exp Salud Pública. 2014 Abril; 31(2): 358–363.

## ANEXO

### ANEXO 1

#### FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

#### HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTIVO DE MAL PRONOSTICO EN SEPSIS NEONATAL EN LA UCIN DEL HOSPITAL FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE PERIODO MARZO A SEPTIEMBRE 2019.

Caso de estudio ( )

Fecha: \_\_\_\_\_

<b>DATOS MATERNOS</b>	
Edad:            años	Numero de gestaciones:            Control prenatal:
Ingesta de suplementos vitamínicos: Regular ( ) Irregular ( ) No ( )	
Hábitos: Tabaco ( ) Alcohol ( ) Drogas Ilícitas ( ) Otros ( )	
Condiciones durante la gestación.	
Fiebre materna	Infección urinaria
Corioamnionitis	Oligohidramnio
Infección vaginal	RPM > 18 horas
<b>DATOS DEL PARTO</b>	
Parto	Cesárea
<b>DATOS DE RECIEN NACIDO</b>	
Peso:            Talla:            Perímetro cefálico:            Sexo:	
<b>VALOR DE LA ALBUMINA SERICA</b>	
Leve 3.4 – 2.5 g/dl ( ) Moderado: 2.4 – 1.6 g/dl ( ) Severa 1.5 – 0.5 g/dl ( )	
<b>SEPSIS CONFIRMADA</b>	
Signos clínicos ( )	HMC ( )
<b>SEPSIS PROBABLE</b>	
Signos Clínicos ( )	PCT ( )            VAN ( )
<b>SEPSIS POSIBLE</b>	
Signos Clínicos ( )	PCR > 3 MG/DL
<b>EGRESO DEL NEONATO</b>	
Vivo : ( )	Muerto: ( )



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



SENESCYT  
Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Luna Serrano Jenny Isabel**, con C.C: # 1712782752 autor/a del trabajo de titulación: **Hipoalbuminemia como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal en la UCIN del hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante periodo marzo a septiembre 2019**, previo a la obtención del título de **NEONATOLOGIA** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **9 de marzo del 2020**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Luna Serrano Jenny Isabel**  
C.C: **1712782752**



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



SENESCYT  
Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Hipoalbuminemia como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal en la UCIN del hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante periodo marzo a septiembre 2019.		
<b>AUTOR(ES)</b>	Jenny Isabel Luna Serrano		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Francisco Marcelo Obando Freire		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Medicina		
<b>CARRERA:</b>	Neonatología		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Neonatología		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	9 de marzo del 2020	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	47
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Albumina Sérica, Sepsis, Hipoalbuminemia		
<b>PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:</b>	Sepsis, Hipoalbuminemia, Neonato, Factor Predictivo		
<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>			
<p><b>Introducción:</b> La sepsis neonatal al ser considerada un problema de salud mundial, requiere de un marcador predictivo que permita llegar a un manejo temprano, oportuno y adecuado, con miras a reducir sus complicaciones y consecuencias</p> <p><b>Objetivo:</b> Determinar el nivel de hipoalbuminemia como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal.</p> <p><b>Materiales y métodos:</b> El estudio fue observacional, transversal, analítico: donde fue determinado dentro de las primeras 48 horas de ingreso a la hipoalbuminemia &lt; 3.5g/dl como criterio diagnóstico, realizándose el análisis estadístico respectivo y la aplicación de la prueba de Chi cuadrado de Person.</p> <p><b>Resultados:</b> Se analizaron 98 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: encontrándose un predominio de sepsis confirmada, siendo las patologías maternas de mayor predominancia las infecciones urinarias, vaginales, además de las rupturas prematuras de membranas; la probabilidad de riesgo de muerte es OR 1.5 mayor aquellos que presentan hipoalbuminemia moderada.</p> <p><b>Conclusiones:</b> La hipoalbuminemia constituyo un factor predictivo de mal pronóstico en la sepsis neonatal, mostrando una asociación estadísticamente significativa.</p>			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-4-0993741652	<b>E-mail:</b> jenylun@yahoo.es	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre: Landívar Varas Xavier Francisco</b>		
	<b>Teléfono: +593-4-3804600</b>		
	<b>E-mail: posgrados.medicina@cu.ucsg.edu.ec</b>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			