

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROTEINA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO  
HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS TEMPRANAS Y DE  
SEGUIMIENTO EN NEONATOS CON FACTORES DE RIESGO  
PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE  
NEONATOLOGIA DEL HE-1 DURANTE EL PERÍODO DE JULIO  
DE 2012 A DICIEMBRE DE 2013**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**AUTOR: SOFÍA PAULINA RAMOS VÁSCONEZ**

**DIRECTOR: DR. GUSTAVO PATRICIO LEORO BENALCAZAR**

Quito –Ecuador

2014

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
MARCO TEÓRICO .....	6
2.2 Sepsis de inicio temprano o de transmisión vertical .....	8
2.3 Etiología .....	9
2.4 Manifestaciones clínicas .....	10
2.5 Diagnóstico .....	11
2.6 Biometría hemática .....	13
2.7 Proteína C reactiva .....	14
2.8 Procalcitonina .....	17
MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN .....	28
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA .....	36
ANEXOS .....	42

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1.- DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN CATEGORÍAS DE EDAD GESTACIONAL.....	21
GRÁFICO 2.- DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN CATEGORÍAS DE PESO AL NACIMIENTO.....	22
GRÁFICO 4.- DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE PARTO EN RELACIÓN AL GÉNERO EN EL HE-1 DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO DEL 2012 Y DICIEMBRE DEL 2013.....	22
GRÁFICO 5.- PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO MATERNOS RELACIONADOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN NEONATOS DEL HE-1 EN EL PERÍODO DE JULIO DE 2012 A DICIEMBRE DE 2013.....	23
GRÁFICO 5.- FRECUENCIAS DE PCR Y PCT OBTENIDAS EN RECIÉN NACIDOS DEL HE-1 DURANTE EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO DEL 2012 A DICIEMBRE DEL 2013.....	23
GRÁFICO 6.- PORCENTAJE DE HEMOCULTIVOS EN NEONATOS CON SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA EN EL HE-1 EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO DEL 2012 A DICIEMBRE DEL 2013.....	24
GRAFICO 7.- MICROORGANISMOS AISLADOS EN MUESTRAS DE SANGRE TOMADAS DE NEONATOS CON SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS.....	24
GRÁFICO 8.- PORCENTAJE DE LEUCOPENIA, LEUCOCITOSIS, NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA EN NEONATOS CON SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA DEL HE-1 DURANTE EL PERÍODO DE JULIO DEL 2012 A DICIEMBRE DEL 2013.....	25

## LISTA DE TABLAS

TABLA 1.- CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO DE SEPSIS POR HEMOCULTIVO Y FACTORES DE RIESGO, PESO AL NACIMIENTO, EDAD GESTACIONAL Y SEXO.....26

TABLA 2.- TABLA DE VALIDEZ DE PRUEBAS DE LABORATORIO.....27

## RESUMEN

La sepsis neonatal constituye una importante patología en la edad pediátrica. Para el año 2012 en Ecuador ocupó la quinta causa de morbilidad infantil con una tasa de 119.28/10.000 hab. Las complicaciones que pueden presentarse incluyen la muerte del neonato, por lo que el manejo constituye un reto para los médicos encargados de estos niños al decidir oportunamente el tratamiento basado en antibioticoterapia, tomando en cuenta que debe iniciarse previo a la confirmación del diagnóstico por hemocultivo.

La presente disertación de tesis se enfoca en la sepsis neonatal de inicio temprano, esta se presenta en los primeros 3-5 días de nacido y es causada por gérmenes localizados en el canal genital materno que contaminan al feto por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto. La literatura generada propone factores de riesgo para identificar a neonatos propensos a desarrollar esta patología, sin embargo, no son ni sensibles ni específicos. Ante esto el servicio de Neonatología del Hospital de las Fuerzas Armadas del Ecuador utiliza la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva como herramientas diagnósticas previas al resultado de hemocultivo. Sin embargo la diversidad teórica ha dificultado materializar un consenso sobre la utilidad de estas pruebas, por lo que se pretende analizar la experiencia de la utilización de estas pruebas y verificar su correlación con los resultados confirmatorios de hemocultivo durante el periodo Julio de 2012 a Diciembre de 2013, de esta forma basándose en los resultados obtenidos y en una revisión de la literatura disponible establecer pautas para la interpretación de la utilidad de estas pruebas como herramientas diagnosticas tempranas

# CAPÍTULO I.

## INTRODUCCIÓN

Sepsis neonatal es aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Según su mecanismo de transmisión, se deben diferenciar dos tipos fundamentales de sepsis neonatal:

- **Sepsis de transmisión vertical:** Es causada por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.
- **Sepsis de transmisión nosocomial:** Producidas por microorganismos localizados en las instituciones de salud y que colonizan al niño a través del personal sanitario por el material de diagnóstico o tratamiento contaminado.

La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3 a 5 días de vida, por lo que también reciben el nombre de sepsis de inicio temprano, mientras que las sepsis nosocomiales suelen iniciar los síntomas pasada la primera semana de vida y son denominadas sepsis de inicio tardío. (Fernández Colomer, López Sastre, Coto Cotallo, Ramos Aparicio, & Ibáñez Fernández, 2008)

En Ecuador, la tasa de morbilidad infantil para sepsis bacteriana del recién nacido es de 119.28/10000 en el año 2012. Si bien esta tasa ha disminuido a causa de las estrategias del manejo de la salud materno-infantil para ese año ocupó la quinta causa de morbilidad infantil (Prashant, y otros, 2013)(Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2012). Esto ha promovido la implementación de estrategias en el manejo de la salud materno-infantil con el objetivo de disminuir la sepsis neonatal. Si bien se ha logrado una reducción de esta, la sepsis temprana sigue constituyendo una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad especialmente en los recién nacidos pretérmino.

La corioamnionitis es el principal factor de riesgo para sepsis neonatal temprana, otros factores incluyen: la prematuridad, infecciones del canal de parto por *Estreptococo* del grupo B, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas de evolución, signos y

síntomas de infecciones intra-amnióticas (fiebre  $>38^{\circ}$ , BH alterada), grupo étnico (las mujeres de etnia afroamericana son más susceptibles a infecciones por *Estreptococo* del grupo B), estrato socio económico bajo, sexo masculino y un bajo valor de Apgar (Polin, R., & Committee on Fetus and Newborn., 2012) (Chacko & Sohi, 2005) (Chan, Lee, Baqui, Tan, & Black, 2013).

La identificación de neonatos con riesgo para desarrollo de sepsis de origen temprano, frecuentemente está basada en los factores de riesgo perinatales, los mismos que no son ni sensibles ni específicos. El diagnóstico clínico de sepsis neonatal es difícil porque los signos<sup>1</sup> pueden ser inespecíficos e indistinguibles de otras condiciones no infecciosas tales como el síndrome de dificultad respiratoria o la mala adaptación (Polin, R., & Committee on Fetus and Newborn., 2012).

A pesar de que un examen físico normal es evidencia de que la sepsis no está presente, puede ocurrir bacteriemia en ausencia de signos clínicos (Ottolini, Lundgren, Mirkinson, Cason, & Ottolini, 2003) (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

Por otro lado no se cuenta con pruebas de laboratorio que den un diagnóstico preciso, ya que no presentan suficiente sensibilidad y/o especificidad; y estos pueden reportar resultados falsos negativos o falsos positivos. (Hofer, Zacharias, Müller, & Resch, 2012) (Abdollahi, Shoar, Nayyeri, & Shariat, 2012)

En las últimas décadas algunas de las pruebas más utilizadas son: La biometría hemática y ciertos reactantes de fase aguda<sup>2</sup>. Aunque en la actualidad pruebas como citoquinas, interferones, amplificación de la reacción de cadena de polimerasa y otros marcadores han llamado la atención de la comunidad científica (Prashant, y otros, 2013).

La detección microbiológica a través del cultivo de sangre constituye el “gold estándar” para el diagnóstico de sepsis neonatal pero tiene como desventaja una baja sensibilidad y que su reporte demora entre 48h - 72h, como consecuencia de esto, el tratamiento en algunas ocasiones se debe comenzar antes de obtener el reporte final. En la práctica se ha evidenciado que 1 de cada 5 hemocultivos resultan negativos. La

---

<sup>1</sup>Mala regulación de la temperatura, dificultades para la alimentación, apatía, taquicardia inexplicable

<sup>2</sup>Solo la proteína C reactiva y la procalcitonina han sido estudiadas en artículos relevantes

inoculación de 0,5ml – 1ml de sangre disminuye su sensibilidad al 60 – 70% en neonatos que presentan bajos niveles de bacteriemia. (Venkatesh, Flores, Luna, & Versalovic, 2010)(Shah & Padbury, Neonatal sepsis: An old problem with new insights, 2014)(Wang, y otros, 2013)(Chandra, y otros, 2013)

### **Proteína C Reactiva (PCR)**

La PCR es un reactante de fase aguda. Su vida media se encuentra entre 24 a 48h, la determinación seriada 24 a 48h después del inicio incrementa la sensibilidad para sepsis neonatal, además puede ser útil en el monitoreo de la respuesta al tratamiento. Se requiere entre 10 y 12 horas para que exista un cambio significativo, teniendo el pico máximo a las 24h, por lo que se considera un marcador específico pero tardío de infección neonatal y posee baja sensibilidad en la fase temprana de la infección, aunque incrementa dramáticamente la sensibilidad si la primera determinación es realizada entre las 6 y 12 horas de nacimiento.

Si los niveles se encuentran persistentemente normales esto se correlaciona fuertemente con la ausencia de infección por lo que la discontinuación del antibacteriano estaría indicado. Una variedad de condiciones no infecciosas como: aspiración meconial, síndrome traumático isquémico, hemólisis o diagnóstico histológico de corioamnionitis pueden elevar los niveles de PCR(Shah & Padbury, Neonatal sepsis: An old problem with new insights, 2014)(Meem, y otros, 2011)(Hofer, Zacharias, Müller, & Resch, 2012).

### **Procalcitonina (PCT)**

Es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos y macrófagos. Las concentraciones séricas de PCT (<0,5ng/dl) empiezan a elevarse a partir de las 4 horas posteriores a la exposición de endotoxinas bacterianas, teniendo un pico máximo a las 6 a 8h y manteniéndose elevada al menos por 24h. La vida media es aproximadamente de 25 a 30h y la concentración sérica no es afectada por la edad gestacional. En neonatos no infectados la concentración de PCT varía moderadamente, ya que esta es baja después del nacimiento, se eleva a las 24h y regresa a su línea basal a las 48h. Las concentraciones de PCT se incrementan

apreciadamente en presencia de una infección bacteriana sistémica o enterocolitis necrotizante.

La PCT es útil en la predicción de la severidad de la infección y en la respuesta al tratamiento. En contraste con la PCR, los niños con trauma, infecciones virales, aspiración meconial e hipoxemia tienen valores normales o una elevación mínima en la PCT.

La PCT tiende a presentar valores elevados en neonatos sanos que han requerido resucitación neonatal, aquellos nacidos de madres con diagnóstico de corioamnionitis, recién nacidos hijos de madres colonizadas con estreptococo del grupo B y en ruptura prematura de membranas de más de 18h.(Shah & Padbury, 2014)(Abdollahi, Shoar, Nayeri, & Shariat, 2012)

A pesar de lo expuesto referente a los potenciales beneficios de la PCR y PCT como herramientas diagnósticas en sepsis neonatal temprana, se sostiene que dichas pruebas presentan limitaciones como la ineficacia que presentan para determinar qué neonato debe recibir un tratamiento antibacteriano(Polin, R.,& Committee on Fetus and Newborn., 2012)

El panorama de diagnóstico es difícil, sin embargo se necesita la administración pronta de antibacterianos para minimizar las posibles consecuencias de sepsis neonatal temprana, por otra parte la práctica de comenzar la terapia antibacteriana empírica en todos los recién nacidos que presenten cuadros clínicos compatibles con infección ha llevado a una mayor exposición a los efectos adversos del fármaco, infecciones nosocomial y a la aparición de cepas resistentes.

El “Componente Neonatal” que representa la normativa vigente en el Ecuador, da poco crédito a estas pruebas diagnósticas en relación a infección en el neonato mencionando que *“son métodos inespecíficos, que tienen mayor predictibilidad al ser anormales, pero su normalidad no descarta la posibilidad de infección. Por lo tanto no reemplazan la sospecha clínica”* y coloca a la PCR conjuntamente con otros exámenes de laboratorio como *“Exámenes auxiliares de diagnóstico”*. La utilización de PCT no se menciona en dicho protocolo. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador - Consejo Nacional de Salud, 2008)

## CAPÍTULO II

### MARCOTEORICO

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal puede variar de un país a otro, es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad neonatal. Es responsable de aproximadamente el 30 al 50% de las muertes neonatales totales en los países en desarrollo, mientras que en los países desarrollados es la causante de 5 por 1000 muertes en nacidos vivos. La mortalidad neonatal es de alrededor del 34 por 1000 nacidos vivos en Asia, 42 por 1.000 nacidos vivos en África y 17 por cada 1.000 nacidos vivos en América Latina frente a tasas relativamente bajas que se informa en los Estados Unidos y Australia donde es de aproximadamente 6-9 por cada 1000 nacidos vivos y en Europa sólo 0,3-3 por 1000 nacidos vivos (Naher & Khamael, 2013).

En el año 2010, se estima que 7,7 millones de muertes infantiles ocurrieron entre los cuales 3,1 millones se produjeron en el período neonatal (Sharma, y otros, 2013).

En Ecuador, la sepsis bacteriana del recién nacido ocupó la quinta causa de morbilidad infantil con una tasa de 119.28/10000, en el año 2012(INEC, 2012).

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos y no es sino hasta el 2004 en donde se reúne el *Foro Internacional de Sepsis*, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales. (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009). Se entiende sepsis neonatal por aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

Existen ciertos factores que pueden favorecer el desarrollo de sepsis en el neonato entre los cuales se encuentran:

- **Inmadurez del sistema inmune**
  1. Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino)
  2. Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes

- **Exposición a microorganismos del tracto genital materno**
  1. Contacto con microorganismos presentes en el canal vaginal durante el parto
  2. Infección amniótica
  
- **Factores periparto**
  1. Traumatismo durante el parto (piel, cuero cabelludo, vasos etc.)
  
- **Procedimientos invasivos**
  1. Colocación de catéteres intravasculares
  2. Intubación endotraqueal
  
- **Exposición neonatal**
  1. Presencia de otros neonatos infectados
  2. Hospitalización prolongada

Según su mecanismo de transmisión, se deben diferenciar dos tipos fundamentales de sepsis neonatal:

- **Sepsis de transmisión vertical:** Es causada por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.
  
- **Sepsis de transmisión nosocomial:** Producidas por microorganismos localizados en las instituciones de salud y que colonizan al niño a través del personal sanitario por el material de diagnóstico o tratamiento contaminado.

## 2.2 SEPSIS DE INICIO TEMPRANO O DE TRANSMISIÓN VERTICAL

La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3 a 5 días de vida, por lo que también reciben el nombre de sepsis de inicio temprano, mientras que las sepsis nosocomiales, suelen iniciar los síntomas pasada la primera semana de vida y son denominadas sepsis de inicio tardío (Fernández, López, Coto, Ramos, & Ibáñez, 2008).

La corioamnionitis es el principal factor de riesgo para sepsis neonatal temprana. La sepsis puede comenzar en el útero cuando el feto ingiere líquido amniótico contaminado. También puede desarrollar sepsis horas o pocos días después del nacimiento cuando la superficie de la piel o las mucosas están contaminadas. El principal criterio para el diagnóstico de una corioamnionitis es la presencia de fiebre materna sobre 38° y por lo menos dos de los siguientes criterios. Una biometría hemática que indique leucocitosis materna ( $>15000/\text{mm}^3$ ); taquicardia materna ( $>100$  latidos por minuto), taquicardia fetal ( $>160$  latidos por minuto), dolor uterino y/o líquido amniótico de mal olor.

La incidencia de corioamnionitis varía de manera inversamente proporcional con la edad gestacional. Según el *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*, del 14 al 28% de las mujeres que dan a luz productos pretérmino de entre 22 y 28 semanas presentan signos compatibles con corioaminionitis. Los factores de riesgo para esta patología son: labor de parto espontáneo, labor de parto prolongado con ruptura prematura de membranas (RPM), tactos vaginales muy seguidos (especialmente si hay una RPM) y la presencia de microorganismos en el tracto genital femenino.

Otros factores de riesgo para sepsis de inicio temprano son:

- **Factores Maternos**
  1. Parto pretérmino
  2. Colonización del tracto genital con *Estreptococo* del grupo B
  3. Ruptura prematura de membranas de más de 18h de evolución
  4. Grupo étnico
  5. Nivel socioeconómico bajo
  6. Tactos vaginales frecuentes

- **Factores Neonatales**

1. Bajo peso al nacimiento
2. Baja puntuación al nacimiento (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, Sepsis neonatal, 2009)

## 2.3 ETIOLOGÍA

La etiología es fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus representan menos del 1% de los casos.

Como dato anecdótico se puede mencionar que el *Streptococcus pneumoniae* y *Estreptococo del grupo A* fueron las principales causas de sepsis neonatal desde 1933 a 1943. Desde la década de 1940 hasta mediados de 1960, los microorganismos Gram negativos, especialmente *Escherichia coli* (*E. coli*), fueron las causas más comunes de sepsis. En 1970, las infecciones por estreptococos del grupo B surgieron como principal causa de sepsis vertical.

En la actualidad, entre los microorganismos relacionados a sepsis de inicio temprano se describe al *Estreptococo del grupo B* (*Streptococcus agalactiae*), esta es una bacteria Gram- positiva encapsulada y es la principal causa de sepsis neonatal y meningitis en Estados Unidos. También se menciona a la *E. coli* como el principal patógeno causante de sepsis neonatal sobretodo en recién nacidos prematuros y la segunda causa en niños a término. Así también la *E. coli* se asocia frecuentemente con infecciones graves y meningitis y es la causa principal de la mortalidad relacionada con la sepsis entre los recién nacidos de muy bajo peso (24,5%)

En conjunto el *Estreptococo del grupo B* (GBS) y *E. coli* representan aproximadamente el 70 % de los casos de sepsis vertical, por su parte, aunque menos común, *Listeria monocytogenes* se asocia con enfermedades invasivas en los recién nacidos, abortos o muerte fetal si es adquirida durante el embarazo (Shah & Padbury, 2014 ).

## 2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y se relacionan principalmente con trastornos de la termorregulación, respiración y función gastrointestinal. Las manifestaciones son tan variadas, que muchas de ellas son comunes a otras enfermedades por lo que el diagnóstico de sepsis no debe realizarse únicamente basado en los signos y síntomas.

Una de los indicadores más tempranos es una frecuencia cardíaca persistente superior a 160 latidos por minuto. Las alteraciones en la termorregulación suelen ser las primeras manifestaciones, pudiendo aparecer como hipertermia en el 40% de los casos o como hipotermia, siendo esta última más común en infantes pretérmino. Se debe considerar sepsis cuando las temperaturas anormales se mantienen por más de 1 hora.

Por otra parte las manifestaciones respiratorias producto de la sepsis son taquipnea, respiración ruidosa, cianosis y retracciones. El distrés respiratorio es el síntoma más común, encontrándose en más del 90% de los neonatos con sepsis.

Las alteraciones gastrointestinales se presentan en el 33% de los neonatos y se caracterizan por mala succión, regurgitación, vómito, succión débil, distensión abdominal, diarrea y en ocasiones hepato y esplenomegalia. Existen también manifestaciones a nivel de la piel, siendo la más común la ictericia (30%) y la mala perfusión periférica (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, Sepsis neonatal, 2009).

## 2.5 DIAGNÓSTICO

Como ya se expuso con anterioridad la clínica de la sepsis neonatal es inespecífica y en ocasiones pueden permanecer inicialmente asintomáticos, sobre todo los neonatos prematuros; por lo tanto la sospecha diagnóstica se puede establecer en base a la presencia de factores de riesgo descritos en la historia clínica, junto con la exploración física y la realización de pruebas complementarias. Para la confirmación diagnóstica de sepsis temprana se deben cumplir con los siguientes criterios:

1. Manifestaciones clínicas de sepsis
2. Hemograma alterado (leucocitosis o leucopenia, trombocitopenia, etc.)
3. Aumento de reactantes de fase aguda (proteína C Reactiva, Procalcitonina)
4. Hemocultivo positivo a germen patógeno.

Si la clínica se inicia después de las 72h de vida, para confirmar el diagnóstico de sepsis vertical se requiere que el hemocultivo sea positivo a un germen típico de transmisión vertical, que haya factores de riesgo de transmisión vertical y/o que se aísle el mismo germen en exudado vaginal materno.

A la situación que cursa con clínica de sepsis, hemograma y PCR alterados, aislamiento de germen patógeno en exudado vaginal materno, pero con hemocultivo negativo, se conoce como sepsis vertical clínica.

La identificación de neonatos con riesgo para desarrollo de sepsis de origen temprano, frecuentemente está basada en los factores de riesgo perinatales, los mismos que no son ni sensibles ni específicos. El diagnóstico clínico de sepsis neonatal es difícil porque los signos pueden ser inespecíficos e indistinguibles de otras condiciones no infecciosas tales como el síndrome de dificultad respiratoria o la mala adaptación (Polin & Newborn., 2012). A pesar de que un examen físico normal es evidencia de que la sepsis no está presente, puede ocurrir bacteriemia en ausencia de signos clínicos (Ottolini, Lundgren, Mirkinson, Cason, & Ottolini, 2003).

Por otro lado no se cuenta con pruebas de laboratorio que den un diagnóstico preciso, ya que no presentan suficiente sensibilidad y/o especificidad y estos pueden reportar resultados falsos negativos o falsos positivos (Hofer, Zacharias, Müller, & Resch, 2012) (Abdollahi, Shoar, Nayyeri, & Shariat, 2012).

En las últimas décadas algunas de las pruebas más utilizadas son: La biometría hemática y ciertos reactantes de fase aguda. Aunque en la actualidad pruebas como citoquinas, interferones, amplificación de la reacción de cadena de polimerasa y otros marcadores han llamado la atención de la comunidad científica (Prashanta, y otros, 2013 )

La detección microbiológica a través del cultivo de sangre constituye el “gold estándar” para el diagnóstico de sepsis neonatal pero tiene como desventaja una baja sensibilidad del 50% al 80% en el mejor de los casos (Gerdes, 2004) y que su reporte demora entre 48h - 72h, como consecuencia de esto, el tratamiento en algunas ocasiones se debe comenzar antes de obtener el reporte final. Una complicación adicional constituye que el hemocultivo puede ser negativo en 1 de cada 5 pacientes con sepsis (Wang, y otros, 2013). La positividad del hemocultivo es mayor cuando se toman 0,5 c.c. de sangre en condiciones estériles de una vena periférica (Coto & Ibáñez, 2006).

La muestra de sangre para hemocultivo debe de obtenerse de una vena periférica no canalizada. Los estudios sugieren que el volumen mínimo de sangre a cultivar debe ser de 1ml y no se debe dividir la muestra en dos debido a que esto disminuye la sensibilidad del examen. En algunos estudios se considera aceptable una muestra de sangre de 0,5ml, sin embargo, esta cantidad de muestra podría no detectar niveles bajos de bacterias en sangre (menos de 4 unidades formadoras de colonias), tomando en cuenta que cerca del 25% de los neonatos con sospecha de sepsis tienen bajos recuentos bacterianos (Polin & Newborn, 2012).

Los resultados falsos negativos obtenidos en hemocultivos son justamente consecuencia de una muestra insuficiente, en un estudio prospectivo publicado la revista *Journal of Clinical Microbiology* en 1986 realizado con 300 hemocultivos tomados de neonatos críticamente enfermos, el 55% fueron negativos debido a que la muestra de sangre fue menor a 0,5ml (Kaufman & Fairchild, 2004).

Con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la sepsis temprana, es necesario incluir un estudio que sea rápido y sensible para disminuir el retraso en la administración de la terapia antibacteriana. Al mismo tiempo con el fin de evitar la exposición innecesaria a antibióticos y procedimientos invasivos, se necesita una prueba con mayor especificidad.

## 2.6 BIOMETRÍA HEMÁTICA

Se ha realizado algunos estudios para evaluar el uso de la biometría hemática y sus distintos parámetros para el diagnóstico de la sepsis neonatal temprana. Si bien la biometría hemática tiene un valor predictivo pobre, los valores normales de serie pueden ser utilizados para mejorar la predicción de la sepsis bacteriana.

La leucopenia y la neutrofilia así como el aumento del número de neutrófilos inmaduros o cayados están asociados al incremento de riesgo de infección, sin embargo, la sensibilidad de estos marcadores es baja (Shah & Padbury, 2014).

Como la mayoría de pruebas diagnósticas para sepsis neonatal, la neutrofilia es más útil para descartar neonatos sin infección que para identificar a los infectados. Por otra parte la neutropenia puede ser un mejor y más específico marcador para detectar sepsis neonatal que un conteo alto de neutrófilos, ya que hay muy pocas condiciones además de sepsis en las que se produzca una neutropenia (asfixia y enfermedad hemolítica). Es importante mencionar que la definición de neutropenia va a depender de la edad gestacional, el tipo de parto (los niños que nacen por cesárea tienen recuentos más bajos de neutrófilos), el lugar donde se obtenga la muestra (la cantidad de neutrófilos en sangre arterial es menor), la altitud de la ciudad (los niños que nacen en ciudades altas tienen recuentos más altos).

En cuanto a las plaquetas, se ha reportado trombocitopenia en neonatos con infección por bacterias, hongos, virus, protozoos y rickettsias, sin embargo, también hay causas no infecciosas para la disminución del recuento plaquetario entre las que se mencionan enfermedades genéticas y anormalidades cromosómicas.

El mecanismo por el que se produce la trombocitopenia en un cuadro de sepsis se generaría ya que las bacterias producen daño endotelial provocando la adhesión y agregación de las plaquetas de manera acelerada lo que conlleva a un conteo disminuido. En sepsis neonatal, la trombocitopenia se evidencia más en infecciones por bacterias Gram negativas que Gram positivas y usualmente esta disminución de plaquetas se evidencia antes de que los agentes patógenos se cultiven en la muestra de sangre. Por lo tanto, la trombocitopenia puede ser considerada una herramienta temprana pero no específica en el diagnóstico de septicemia en neonatos (Arif, Ahmad, Ali, & Khan, 2012).

Se han analizado otros marcadores hematológicos de diagnóstico siendo los más estudiados son la proteína C reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT)

## **2.7 PROTEÍNA C REACTIVA**

La proteína C reactiva es el reactante de fase aguda más ampliamente estudiado, a pesar del aumento constante de nuevos marcadores para diagnosticar sepsis, su amplia disponibilidad y su determinación rápida, sencilla y económica hace de la PCR uno de los marcadores preferidos en las unidades de Neonatología.

Históricamente, la PCR fue por primera vez descrita en 1930 por Tillet y Francis de Universidad Rockefeller. Ambos observaron una reacción de precipitación en el suero de los pacientes diagnosticados de neumonía neumocócica aguda y el polisacárido extraído, la fracción C, de la pared celular neumocócica. Esta reacción no se observaba cuando se utilizó el suero de pacientes sanos o los mismos pacientes con neumonía después de su recuperación. Al ser una proteína la fracción C del polisacárido extraído, se lo denominó proteína C-reativa.

Para 1950, la PCR fue detectada en más de 70 padecimientos entre las que se pueden mencionar enfermedades infecciosas y no infecciosas como infarto agudo de miocardio, enfermedades reumáticas, cancerígenas, todas estas alteraciones tienen en común la inflamación o lesión del tejido.

Después de un trauma o la invasión de microorganismos, se produce una reacción inflamatoria aguda, esta se inicia por la activación de células residentes locales que promueven el reclutamiento y la activación de otras células inflamatorias, incluyendo fibroblastos, leucocitos y células endoteliales. Una vez activadas estas células liberan citoquinas proinflamatorias como son: IL-1, TNF e IL-6. Son estas citoquinas las que inducen la producción de las proteínas de la respuesta de fase aguda en el hígado entre esas la PCR. La producción de PCR en hígado específicamente en los hematocitos es inducido por IL-6

Durante la fase de respuesta aguda, la síntesis hepática de PCR aumenta en cuestión de horas, los niveles se mantienen elevados mientras dure el proceso inflamatorio y posterior a eso disminuye rápidamente.

En los neonatos cualquier elevación del PCR indica siempre síntesis endógena, ya que la PCR atraviesa en cantidades mínimas la placenta, la síntesis de PCR comienza rápidamente después de un solo estímulo elevándose sobre 5mg/dl dentro de las 6 primeras horas llegando a su pico máximo a las 48h (Hofer, N; Zacharias, E; Müller, W; Resch, B, 2012).

La PCR puede ser medida de manera cuantitativamente o cualitativamente. El método cuantitativo es más utilizado en los países desarrollados, pues proporciona resultados altamente sensibles y específicos, pero requiere más tiempo, alrededor de 30 minutos y es más complejo y costoso de realizar. Por su parte, el método cualitativo proporciona resultados rápidos, en menos de 15 minutos, sin embargo es menos específico pero es más fácil de realizar e interpretar y por lo tanto se puede realizar junto al paciente. También es menos caro y requiere menos habilidad (West, Peterside, Ugwu, & Eneh, 2012).

En cuanto a sensibilidad y especificidad del PCR, se han reportado valores diferentes que van desde 29 a 100% y de 6 a 100% respectivamente. De la sensibilidad se sabe que es baja durante las etapas iniciales de la infección, esta aumenta de 35% al inicio del cuadro infeccioso, llegando a un 79% después de las 8 a 24h y hasta un 89% a las 48h, por lo tanto la sensibilidad aumenta con determinaciones seriadas a partir de las 24 a 48h después de iniciados los síntomas (Hofer, N; Zacharias, E; Müller, W; Resch, B, 2012).

También se ha reportado una menor sensibilidad de la PCR en el diagnóstico de sepsis neonatal en recién nacidos pretérmino en comparación con neonatos a término (35% - 86%). La inmadurez de los sistemas en el prematuro podría explicar la menor sensibilidad del PCR en este grupo, por lo que habría la necesidad de establecer valores de referencia de PCR en los recién nacidos pretérmino (Turner, Power, & Emmerson, 2004).

En cuanto a la especificidad y el valor predictivo positivo de la PCR varía desde un 93 hasta un 100%, por lo tanto, la PCR puede ser considerada como un marcador específico, pero tardío de infección neonatal (Ng, 2004).

Es importante mencionar que no toda elevación de la PCR es necesariamente diagnóstico de sepsis, ya que se han descrito valores altos que son producto de eventos fisiopatológicos como: aspiración meconial, distrés fetal, taquipnea transitoria,

fiebre materna, labor de parto prolongado entre otros. Ante esto, un estudio realizado en India en el 2004 estableció que debido a que los niveles de PCR aumentan durante las primeras 24 horas de vida en muchos neonatos, independientemente de que estos estén o no infectados, las determinaciones seriadas en este período no pueden ser de mucha utilidad en el diagnóstico, pero pueden ayudar en la identificación de un bebé no infectado y restringir el uso de antibióticos (Mathai, y otros, 2004).

En cuanto al tipo de alumbramiento, el parto por vía vaginal se ha relacionado con la elevación transitoria de PCR debido al estrés físico, así mismo, la cesárea aumenta los niveles de PCR en la madre, pero no en el recién nacido lo que confirma que la PCR no atraviesa la barrera placentaria. Se recomienda solicitar PCR en los neonatos luego de las 24 horas de nacido para evitar valores falsos positivos (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009).

La PCR también es un marcador útil en la determinación de la duración de la terapia antibiótica ya que a diferencia del hemocultivo, los niveles de PCR no se ve afectado por los antibióticos, por lo tanto si los niveles de PCR se mantienen persistentemente normales se correlaciona con la ausencia de infección guiando así la interrupción segura de la terapia antibiótica

Una limitación importante de la PCR es su baja sensibilidad durante las primeras etapas de la infección, la PCR necesita cerca de 10 a 12h de iniciado el proceso infeccioso para presentar cambios significativos en su valor por lo que para mejorar su valor diagnóstico se requiere combinarla con otros marcadores de infección entre esos se puede mencionar a la Procalcitonina (PCT), IL-6 e IL-8.

## 2.8 PROCALCITONINA

La procalcitonina (PCT) se ha estudiado desde mediados de la década de 1990. Es uno de los precursores de la calcitonina, se constituye por 116 aminoácidos que en condiciones fisiológicas se produce en las células C de la glándula tiroides; por lo que, los niveles de PCT son apenas detectables en personas sanas.

La PCT es un reactante de fase aguda producida por los hepatocitos y macrófagos ante un proceso infeccioso. Los lipopolisacáridos presentes en la pared bacteriana han demostrado ser un potente inductor de la liberación de PCT en la circulación sistémica. Las concentraciones séricas de PCT comienzan a elevarse 4 h después de la exposición a endotoxinas bacterianas. Su pico máximo se alcanza a las 6 a 8 horas, y permanecen elevadas durante al menos 24 h para luego disminuir a niveles normales después de 2 o 3 días (Adib, y otros, 2012).

Entre las ventajas de la PCT se puede mencionar que no se ve afectada por la edad gestacional, es así que en los neonatos no infectados las concentraciones de PCT son muy variables, disminuye poco después del nacimiento, se eleva fisiológicamente a las 24h para luego regresar a niveles basales a las 48h. Sin embargo, en presencia de una infección bacteriana sistémica se incrementa apreciablemente.

El incremento de la PCT es más rápido que la elevación del PCR y a diferencia de este último en los niños con trauma, infecciones virales, hipoxemia y aspiración de meconio se mantienen valores normales o mínimamente elevados haciéndolo por lo tanto más específico que la PCR. Además se mantiene elevado en comparación con otros marcadores como IL-6 y TNF. Tiene como ventaja adicional el ser específicamente sensible a las infecciones bacterianas (Meem, y otros, 2011)(Delèveaux, y otros, 2003). En cuanto a la sensibilidad y la especificidad de la PCT varía entre 83 al 100% y 70 al 100% respectivamente,

A pesar de todos los beneficios mencionados, la PCT tiene sus propias limitaciones, entre las que se pueden mencionar que se incrementa en los recién nacidos que requieren reanimación neonatal y en niños nacidos de madres con diagnóstico de corioamnionitis en ausencia de infección neonatal. También se ha visto, que en recién nacidos sanos, las concentraciones de PCT se ven afectadas por la colonización materna por GBS y la ruptura de membranas de más de 18h a pesar que el neonato no presente sintomatología compatible con infección (Shah, BA; Padbury, JF, 2014).

## CAPÍTULO III.

### MÉTODOS

#### Muestra

El universo lo constituyen los recién nacidos en HE-1, atendidos en el Servicio de Neonatología. Al ser un estudio descriptivo, el número de integrantes de la muestra final estará definido por aquellos que se adecuen a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Recién nacido con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana.	Recién nacido con diagnóstico único de Nacido vivo, único
Neonatos nacidos en el HE-1 durante el periodo julio 2012- diciembre 2013	Recién nacido con diagnóstico de sepsis neonatal tardía
	Neonatos con defectos congénitos
	Neonatos que no se hayan realizado hemocultivo

#### Tipo de Estudio:

Descriptivo transversal retrospectivo

#### Procedimientos de recolección de información

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los recién nacidos hospitalizados en el HE-1 durante el periodo julio 2012- diciembre 2013, las cuales se sometieron a los criterios de inclusión y exclusión dispuestos anteriormente. Una vez que se ha determinado la aptitud para conformar la muestra se procederá a extraer la información necesaria de la Historia Clínica del neonato, Historia Clínica Perinatal (CLAP), Epicrisis y Reportes de exámenes de laboratorio (Anexo 1,2 y 3).

## Plan de análisis

Para el análisis de datos se convirtió las variables numéricas en categóricas de acuerdo a los siguientes esquemas:

La edad gestacional se categorizó según el Componente Normativo Neonatal donde se estratifica en 5 categorías:

- **Postérmino:** 42 semanas o más
- **A término:** 37 – 41 semanas, 6 días
- **Prematuro Leve:** 35 – 36 semanas, 6 días.
- **Prematuro Moderado:** 32 – 34 semanas, 6 días.
- **Prematuro grave:** < 32 semanas.

El peso al igual que la edad se categorizó según el Componente Normativo Neonatal de la siguiente manera:

- **Peso elevado:** >3500gr
- **Peso Normal:** 2501 gr - 3500 gr
- **Peso bajo:** 1501gr - 2500gr.
- **Peso muy bajo:** 1001gr – 1500gr
- **Peso extremadamente bajo:** < 1000 g

En cuanto a las pruebas de laboratorio se utilizaron sus puntos de corte para determinarlas como elevadas o dentro de valores normales y al hemocultivo como positivo y negativo.

Los datos obtenidos fueron ingresados en una base de datos previamente desarrollada en el programa EPI INFO 7. El análisis de los datos consta de dos etapas, una primera de descripción y la segunda de análisis.

En la primera se realizará un listado de frecuencias de todas las variables de tipo categórico. En la parte analítica consta de dos partes:

1. **Análisis multivariar:** Se utilizó medidas de asociación entre las variables categóricas, siendo la variable dependiente el diagnóstico de sepsis a través de hemocultivo.
2. **Validez de pruebas de laboratorio:** Para demostrar si las pruebas de laboratorio: PCR, PCT, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia son herramientas de diagnóstico temprano en relación a un hemocultivo positivo (Gold Standard). Se determinó los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)

		HEMOCULTIVO	
		Yes	No
PRUEBAS DE LABORATORIO	Yes	A (verdaderos positivos)	B (falsos positivos)
	No	C (falsos negativos)	D (verdaderos negativos)

- **Sensibilidad**= verdaderos positivos/ total de enfermos
- **Especificidad**= verdaderos negativos/ sanos
- **VPP**=  $A/A+B$
- **VPN**=  $D/C+D$

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### Población estudiada

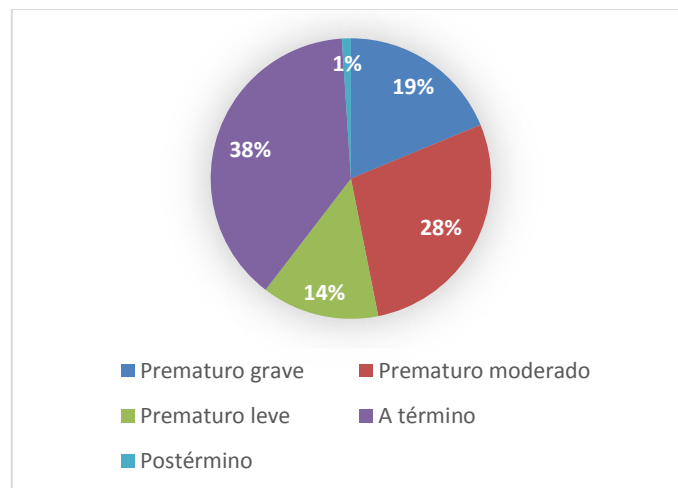
En el periodo comprendido entre Julio del 2012 a Diciembre del 2013 en el HE-1 se obtuvo un total de 131 historias clínicas con diagnóstico de sepsis. De las cuales 96 cumplieron con los criterios de inclusión propuestos en el protocolo.

Las 35 historias clínicas restantes fueron descartadas del estudio ya que 22 neonatos nacieron en otras provincias distintas a Pichincha, 4 fueron recibidos en subcentros dentro de Quito, 1 alumbramiento fue atendido por partera, 3 neonatos nacieron en automóvil mientras se dirigían al hospital y 5 recién nacidos no tenían exámenes en las primeras 24h.

#### Características demográficas

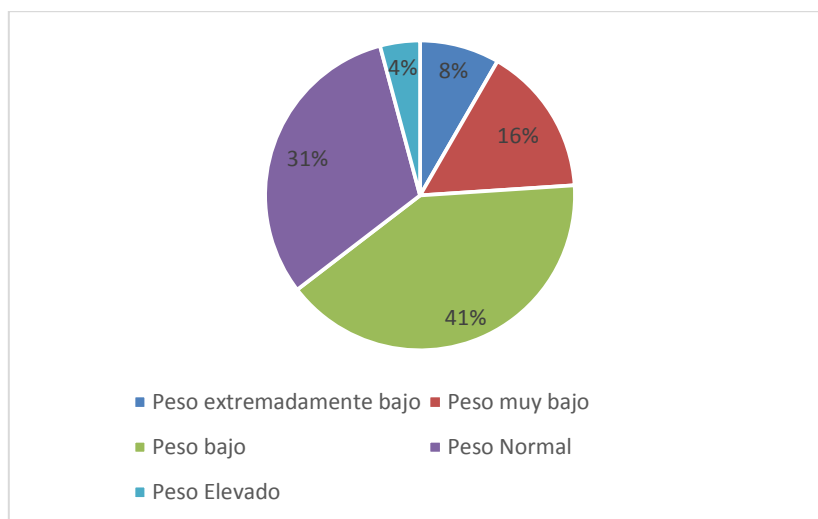
De las 96 historias clínicas revisadas, 45 corresponden al sexo masculino y 51 al sexo femenino.

**Gráfico 1.-Distribución de la muestra según categorías de edad gestacional**



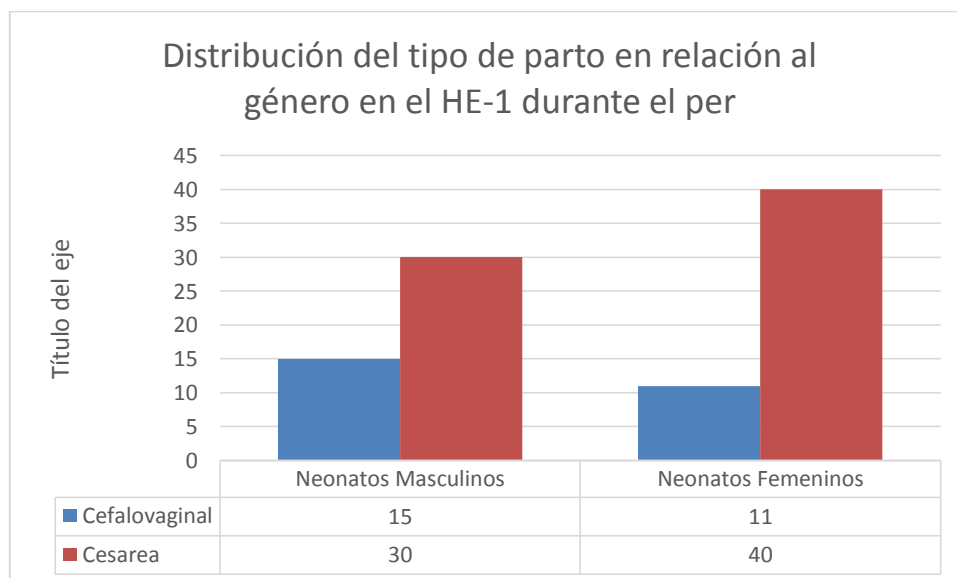
Al distribuir la muestra por “edad gestacional” la mayor proporción representa la categoría a término (38%).

**Gráfico 2.- Distribución de la muestra según categorías de peso al nacimiento**



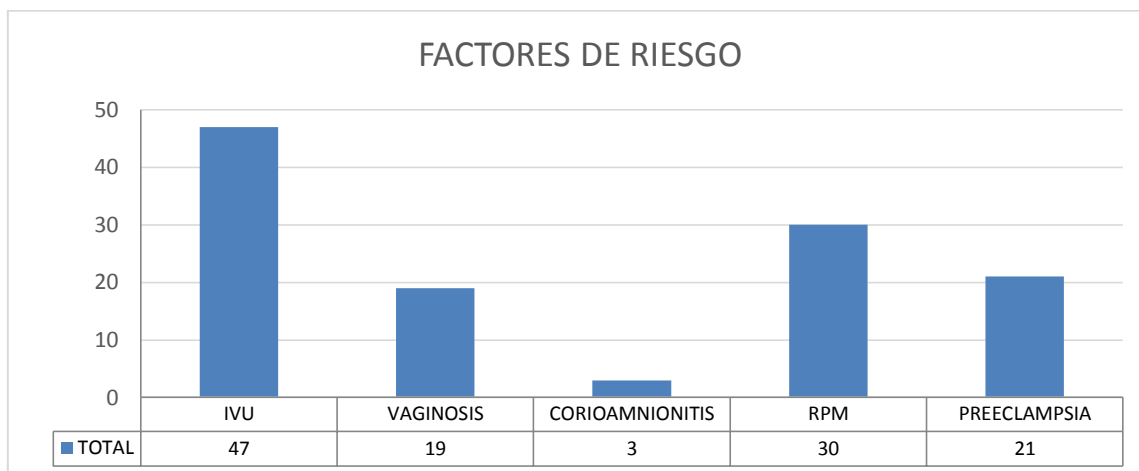
Al estratificar la muestra de acuerdo al “Peso al nacimiento” se obtuvo una mayor proporción de neonatos con peso bajo (41%), seguido de peso normal (31%) y peso muy bajo (16%).

**Gráfico 3.- Distribución del tipo de parto en relación al género en el HE-1 durante el periodo comprendido entre Julio del 2012 y Diciembre del 2013**



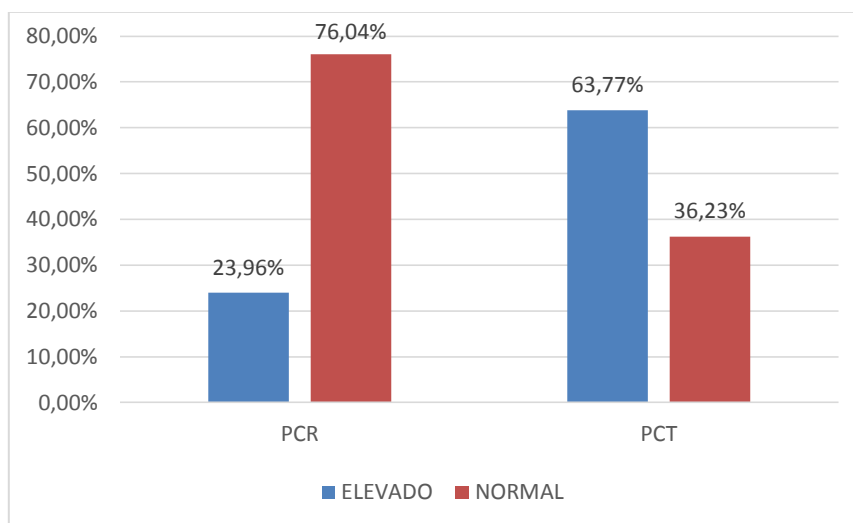
En cuanto al tipo de parto se puede observar que la mayoría se produjo por cesárea.

**Gráfico 4.- Prevalencia de factores de riesgo maternos relacionados con sepsis neonatal temprana en neonatos del HE-1 en el período de Julio de 2012 a Diciembre de 2013**



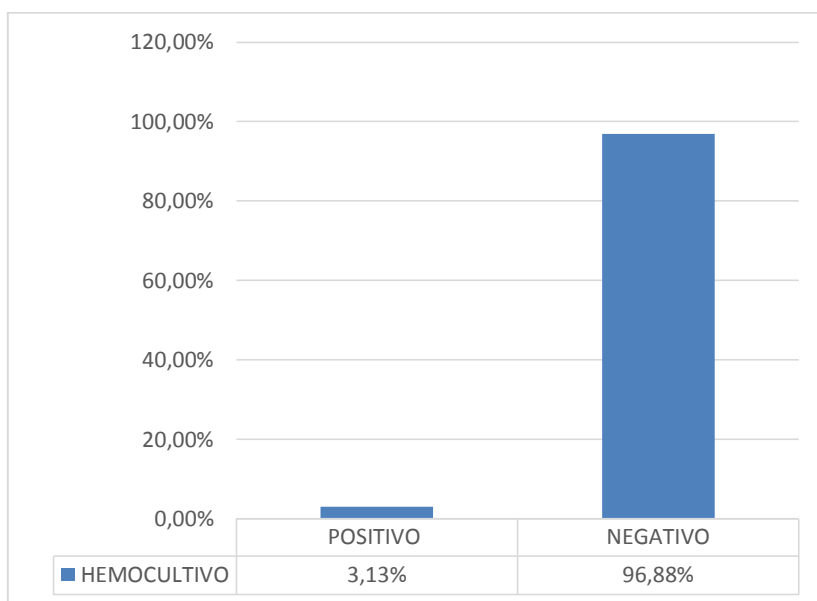
Se estudió 5 factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, la infección de vías urinarias resulta ser el más prevalente entre las mujeres atendidas en el HE-1

**Gráfico 5.- Frecuencias de PCR y PCT obtenidas en recién nacidos del HE-1 durante el período comprendido entre Julio del 2012 a Diciembre del 2013.**

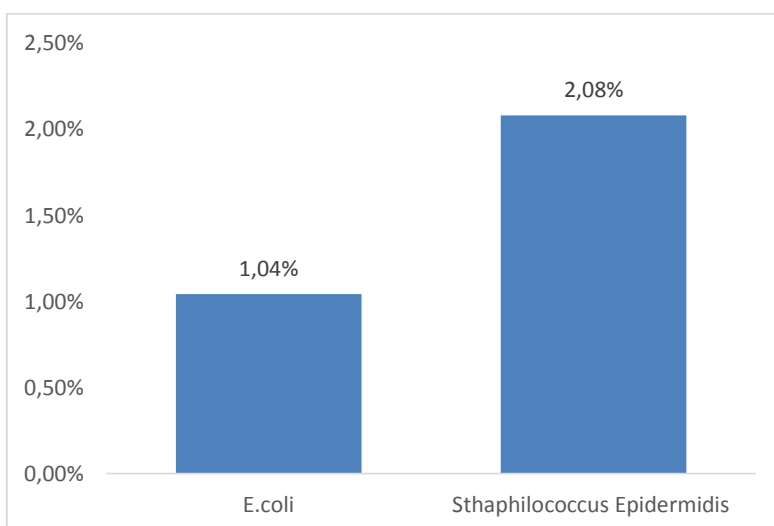


De las 96 muestras de sangre analizadas por sospecha de sepsis neonatal temprana, solo 3 resultaron positivas (3,13%)

**Gráfico 6.- Porcentaje de hemocultivos en neonatos con sospecha de sepsis temprana en el HE-1 en el período comprendido entre Julio del 2012 a Diciembre del 2013**

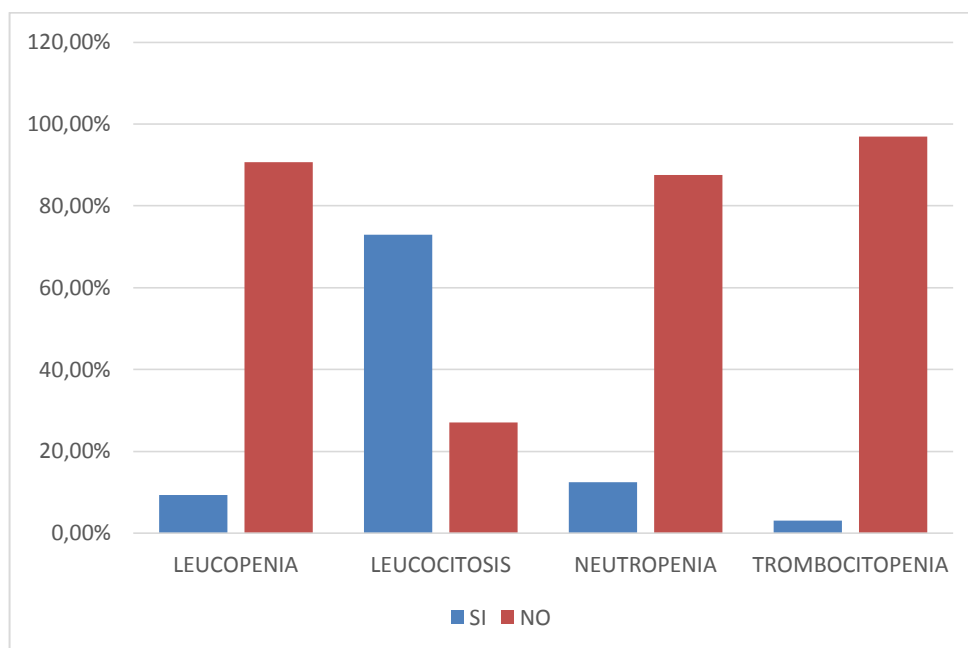


**Grafico 7.- Microorganismos aislados en muestras de sangre tomadas de neonatos con sospecha de sepsis temprana en el HE-1**



Los microorganismos aislados fueron: *E. coli* (1) y *Staphylococcus epidermidis* (2)

**Gráfico 8.- Porcentaje de leucopenia, leucocitosis, neutropenia y trombocitopenia en neonatos con sospecha de sepsis temprana del HE-1 durante el período de Julio del 2012 a Diciembre del 2013**



Dentro de variables correspondientes a “Factores de riesgo para desarrollo de sepsis neonatal temprana”, la vaginosis fue la única que se asoció significativamente como un factor predisponente para presentar resultado de hemocultivo positivo<sup>3</sup> (OR: 8,94; p: 0,03). En cuanto a la RMP si bien presenta una asociación de factor de riesgo leve, no resulta estadísticamente significativa (OR: 1,1; p: 0,9). La corioamnionitis y la preeclampsia fueron excluidas.

El peso normal al nacimiento es un factor de riesgo (OR: 4,64), mientras que el peso bajo al nacimiento es un factor protector (OR: 0,72), sin embargo, no son estadísticamente significativos. El peso elevado, muy bajo y extremadamente bajo al nacimiento, fueron excluidos.

Dentro de las categorías de edad gestacional, aquellos catalogados como “A término”, “prematureo leve” y “prematureo moderado” fueron factores protectores estadísticamente no significativos. La variable “Sexo” de los participantes fue excluida. (Tabla 1.-)

<sup>3</sup>Diagnóstico de sepsis neonatal temprana

**TABLA 1.- Correlación entre diagnóstico de sepsis por hemocultivo y factores de riesgo, peso al nacimiento, edad gestacional y sexo.**

	N	OR	RR	P
<b>FACTORES DE RIESGO</b>				
Vaginosis	96	8,94	8,01	0,03
Corioamnionitis	96	0,0	0,0	Excluido
RPM	96	1,10	1,10	0,9
Preeclampsia	96	0,0	0,0	Excluido
<b>PESO AL NACIMIENTO</b>				
Peso elevado	96	0,0	0,0	Excluido
Peso normal	96	4,64	4,40	0,18
Peso bajo	96	0,72	0,73	0,79
Peso muy bajo	96	0,0	0,0	Excluido
Peso extremadamente bajo	96	0,0	0,0	Excluido
<b>EDAD GESTACIONAL</b>				
Postérmino	96	0,0	0,0	Excluido
A término	96	0,79	0,79	0,85
Prematuro Leve	96	3,37	3,19	0,31
Prematuro Moderado	96	1,28	1,27	0,83
Prematuro grave	96	0,0	0,0	Excluido
<b>SEXO</b>				
Femenino	96	0,43	0,44	0,48
Masculino	96	2,32	2,26	0,48

La PCT a pesar de su alta sensibilidad (S: 100%) no es una prueba útil para diagnosticar sepsis neonatal temprana debido a su bajo VPP (6%).

La PCR dentro de límites normales es capaz de identificar neonatos sanos debido a su alta especificidad (75%) y alto VPN (95%)

La presencia de leucocitosis en una biometría hemática tiene una sensibilidad alta (100%) pero un bajo VPP (4%), por lo que no sirve para reconocer pacientes con sepsis neonatal temprana.

La negatividad de la leucopenia (E: 90; VPN: 96) neutropenia (E: 88; VPN: 97) y trombocitopenia (E: 97; VPN: 97) identifican a un paciente que no tiene sepsis neonatal temprana debido a su alta especificidad y alto VPN. (Tabla 2.-)

**Tabla 2.- Tabla de validez de pruebas de laboratorio**

	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>PCT</b>	100%	37%	6%	100%
<b>PCR</b>	0	75%	0	95%
<b>LEUCOCITOSIS</b>	100%	27%	4%	100%
<b>LEUCOPENIA</b>	0	90%	0	96%
<b>NEUTROPENIA</b>	33%	88%	8%	97%
<b>TROMBOCITOPENIA</b>	0	97%	0	97%

## CAPITULO V.

### DISCUSIÓN

La sepsis neonatal constituye una patología importante en el Ecuador ya que ocupó la quinta causa de morbilidad en neonatos en el año 2012. Este hecho provocó que nuestro país adopte medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas para el manejo de esta patología.

La dificultad que presenta el manejo de esta enfermedad radica en su diagnóstico, debido a que está dado por el resultado del hemocultivo que puede tardar de 48h a 72h en ser reportado. El tiempo entre la toma de la muestra y el reporte del resultado implica un periodo valioso en el cual la ausencia de medidas terapéuticas puede incrementar drásticamente la mortalidad y la incidencia de complicaciones para el neonato.

Este panorama se replica a una escala internacional y ha llamado al desarrollo de estrategias diagnósticas con el fin de dar cabida a una intervención oportuna. En el servicio de neonatología del HE-1 se utiliza ciertos marcadores como son PCR, PCT y la biometría hemática para predecir el diagnóstico de sepsis en neonatos con factores de riesgo.

Es por ello que el objetivo de la presente disertación fue analizar la estrategia diagnóstica basada en la determinación precoz de Proteína C Reactiva y Procalcitonina obtenidas en las primeras 24h de vida en neonatos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo

De las 96 historias clínicas con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal temprana, el porcentaje de positividad fue de 3,13% lo que equivale a tres hemocultivos positivos siendo de estos los microorganismos aislados *E. coli* y *Staphylococcus epidermidis*.

Al tener 3 hemocultivos positivos, de las 96 muestras analizadas, los microorganismos que se aislaron coinciden en parte con los descritos en el artículo de (Pais, et al, 2012), sin embargo, la incidencia de los mismos es más baja debido a la limitada muestra obtenida.

Por su parte el estudio de Fahme, 2013, realizado en Egipto, concluye que en sepsis de aparición temprana los microorganismos predominantemente aislados

son *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* que además estos presentan alta resistencia a la ampicilina. El estudio de Sgro et al, 2011, propone que la incidencia de bacterias depende del grupo etario, así en los neonatos a término se evidencia la prevalencia de *Staphylococcus coagulasa* negativo, seguido de *Streptococos* del grupo B, mientras que para los prematuros, los más comunes fueron: *Staphylococcus coagulasa* negativo, seguido de *Escherichia coli* (Sgro, y otros, 2011). Según el artículo escrito por Sharma et al, 2013, realizado en India, el microorganismo más comúnmente aislado fue *Staphylococcus aureus*, seguido por *Klebsiella pneumoniae* y finalmente *Escherichia coli*, en menor cantidad se aisló *Streptococos*, *Estafilococos coagulasa* negativos, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

Con esto se puede concluir que los microorganismos aislados dependen también de las regiones donde se realizan. Los estudios realizados en Asia presentan características similares entre los microorganismos aislados, mientras que el artículo realizado en Canadá describe otro tipo de microorganismos.

El bajo nivel de positividad de los hemocultivos puede deberse a variables no controladas entre las que se destaca la técnica que se utiliza para la realización del hemocultivo. En el HE-1 generalmente se cultiva 1 ml de sangre en frascos pediátricos, los mismos que están diseñados para contener estos volúmenes. Según la bibliografía la inoculación de 0,5ml a 1ml de sangre disminuye la sensibilidad del estudio entre un 60 a 70%, siempre y cuando se utilicen frascos de hemocultivo para adultos, los cuales que requieren 6ml de sangre para obtener resultados satisfactorios (Shah & Padbury, 2014).

Los tres métodos de diagnóstico temprano para sepsis neonatal revisados en este trabajo: biometría hemática considerando cuatro parámetros, PCR y PCT, tuvieron una variación de resultados en comparación con otros estudios.

La trombocitopenia estuvo presente en un 3,13% de los pacientes estudiados, sin embargo, esta disminución en el número de plaquetas parece ser un hallazgo usual en otros estudios, así en el estudio de Arif, Ahmad, Ali y Khan se presentó en un 83,5%, por lo que se lo describe como una alteración que ocurre en las etapas tempranas de la septicemia, siendo considerado un predictor temprano de sepsis. (Arif, Ahmad, Ali, & Khan, 2012); y según la American Academy of Pediatrics a pesar de que la trombocitopenia es un hallazgo frecuente lo consideran no específico, poco sensible y

un marcador tardío para sepsis neonatal, por lo que no recomiendan su utilización (Polin & Newborn., 2012).

En este trabajo se estableció que la ausencia de trombocitopenia sería un marcador útil para identificar neonatos sanos ya que posee una alta especificidad con un alto VPN.

Así mismo, se estableció que la presencia de neutropenia nos estaría guiando a un diagnóstico de sepsis temprana, los hallazgos realizados van en relación con lo descrito en el artículo "*Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis, 2012*" que establece que el número total de glóbulos blancos, tienen poco valor en el diagnóstico de sepsis de inicio temprano, sin embargo, asegura que los índices de neutrófilos son más útiles para la exclusión de los niños sin infección en lugar de la identificación de los recién nacidos infectados. La neutropenia tiene mejor especificidad que un recuento elevado de neutrófilos, debido a que pocas enfermedades, además de la sepsis, deprimen el recuento de neutrófilos en los neonatos.

En cuanto a la leucopenia, se observó que al igual que los recuentos bajos de plaquetas y neutrófilos, tiene una alta especificidad con un alto VPN, lo que nos indica que su presencia estaría en relación con el diagnóstico de sepsis realizado, no así la leucocitosis, la misma que tiene un alta sensibilidad pero un bajo VPP siendo inútil para reconocer pacientes con sepsis neonatal temprana. Esto se relaciona con los hallazgos descritos por Shah & Padbury en el 2014, quienes establecen que un recuento leucocitario total bajo puede utilizarse para inferir el diagnóstico de sepsis neonatal aunque algunos recién nacidos infectados pueden tener conteos más altos. Sin embargo, la sensibilidad de un recuento bajo de leucocitos es de 29%, aunque la especificidad es tan alta como un 91% (Shah, BA; Padbury, JF, 2014).

La PCT y PCR, han sido utilizados como marcadores para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal vertical, han sido los marcadores más estudiados y por ende los más utilizados, no obstante, ¿qué tan útiles son en realidad?

De la PCR se sabe que la sensibilidad es la más baja durante las etapas iniciales de la infección (35%) llegando a elevarse (84%) a las 48h, no así la especificidad la misma que disminuye de 90% a 74% a las 48h. (Hofer, N; Zacharias, E; Müller, W; Resch, B, 2012). En este trabajo se valoró la PCR a las 24h del nacimiento (según protocolo del

HE-1) obteniéndose una sensibilidad de 0% con bajo VPP (0%) y una especificidad de 75% con un alto VPN (95%). En este caso los valores de especificidad se encuentran relacionados con otros estudios, sin embargo, la sensibilidad resulta absurda (0%).

¿Cuáles fueron los factores externos que no se consideraron y pudieron influir en los resultados obtenidos? Uno de ellos la edad gestacional, ya que la sensibilidad del PCR para diagnosticar sepsis disminuye en neonatos pretérmino respecto a neonatos a término, la prematuridad de los órganos de los sistemas y la inmadurez del sistema inmune podría justificar esta menor respuesta de la PCR en este grupo de recién nacidos (Hofer , N; Müller , W; Resch , B, 2011).

También se pueden considerar otros factores que elevan la PCR pero no reflejan necesariamente un estado infeccioso, entre los que podemos considerar: sufrimiento fetal, fiebre materna, preeclampsia (presentándose en este estudio en 21 pacientes) y ruptura prematura de membranas, este último se describió en 30 de las 96 pacientes observadas. En relación a la RPM un estudio publicado en el 2011 estableció que la PCR aumenta en un 0,4% por cada hora partir de la ruptura (Chiesa et al, 2011).

Hay que recalcar que para esta tesis se utilizó como método diagnóstico un solo valor alterado de PCR tomado dentro de las 24h post parto, hay estudios que sugieren que un único valor de PCR elevado resulta ser un pobre predictor de sepsis neonatal temprana, sin embargo, afirman que las mediciones seriadas de PCR de serie resultan buenos predictores de sepsis de aparición tardía (Nabulsi, Hani , & Karam, 2012).

Para finalizar, algunos autores sugieren que las medidas seriadas de PCR serían útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento con el objetivo de determinar la duración de la terapia antibiótica, sin embargo, no se valoró ese parámetro durante este trabajo investigativo.

En cuanto a la PCT, en este trabajo investigativo se observó una sensibilidad del 100% con un bajo VPP (6%), una especificidad de 37% con un alto VPN por lo que no resulta ser útil para diagnosticar sepsis neonatal temprana, así mismo, su negatividad tampoco nos indica que el paciente se encuentre sano. Estos resultados no concuerdan con los propuestos en el estudio "*Procalcitonin: A Reliable Marker for Diagnosis of Neonatal Sepsis*" donde los autores sugieren una sensibilidad de 75% con un VPP alto (80%) y una especificidad del 80% con VPN del 75%. Por su parte, el estudio de Khoshdel realizado en el 2008 sobre PCT nos describe una sensibilidad de

87.5%, especificidad de 87.4%, VVP de 30.4%, de VPN de 99.1%, valores que nuevamente no coinciden con los descritos en este trabajo (Khoshdel et al, 2008).

¿Qué nos dice la literatura acerca de la PCT? Se sabe que la respuesta de la PCT es más rápida que la elevación de la PCR, las concentraciones séricas de PCT comienzan a elevarse 4h después de la exposición a la endotoxina bacteriana, y permanecen elevados durante al menos 24 h, (Shah, BA; Padbury, JF, 2014) es por esto que durante el estudio se valoró la PCT a las 24h del nacimiento, sin embargo, hay que tener en cuenta que hay otros factores por los cuales la PCT se puede elevar, entre los que se mencionan asfixia, hipoxemia y hemorragia intracraneal, (Van Rossum , Wulkan , & Oudesluys-Murphy , 2004) aspectos no valorados durante el estudio.

Finalmente, el estudio "*Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis*" concluye que la procalcitonina no es el marcador perfecto para sepsis, pero es un marcador útil para los diagnóstico de sepsis en los pacientes críticos. Sin embargo, no se puede recomendar como una sola prueba definitiva para el diagnóstico de sepsis, sino que debe interpretarse en contexto con la información detallada en la historia clínica y el examen físico. (Wacker, Prkno, Brunkhorst, & Schlattmann, 2013).

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con sepsis neonatal temprana, la vaginosis fue la única que se asoció significativamente como un factor predisponente. Por su parte (Polin et al, 2012) en su artículo propone que: los principales factores de riesgo para sepsis de inicio temprano son el parto prematuro, la colonización materna con *Streptococo del grupo B*, ruptura de membranas de más de 18 horas de evolución, signos y síntomas en la madre de infección intraamniótica. Además menciona al bajo peso al nacimiento y al parto prematuro como factores estrechamente relacionados con sepsis de inicio temprano, variables que durante este trabajo investigativo resultaron no significativas estadísticamente. Según Leal et al, 2012, los factores de riesgo relacionados con sepsis de origen vertical son nuevamente prematuridad y RPM (Leal , y otros, 2012), factores que no coinciden con los descritos en este trabajo investigativo. Para Schuchat A et al, 2000, los principales factores de riesgo relacionados a sepsis neonatal de inicio temprano por *Streptococo del grupo B* son: fiebre intraparto, los exámenes vaginales frecuentes, parto prematuro y RPM de más de 18h de evolución (Schuchat , y otros, 2000 ) coincidiendo en su mayoría con los hallazgos descritos por Polin, y colaboradores.

Esta disertación presentó varias limitaciones como son: la muestra investigada fue reducida en relación a otros estudios, se utilizó 1ml de sangre para hemocultivo, cuando la literatura internacional recomienda 6ml para aumentar la sensibilidad de esta prueba. La técnica de obtención de sangre no fue controlada, se desconoce la precisión de la técnica de laboratorio utilizada para obtener la PCR y PCT. No se investigó el transporte ni la conservación de la muestra, se desconoce si los médicos residentes e Internos Rotativos anotaron con precisión en el CLAP y la historia clínica de la madre y el recién nacido, todos los factores de riesgo relevantes para esta tesis, estos factores descritos que no fueron controlados pudieron afectar en el resultado final de los datos.

## CAPITULO VI.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al final de la tesis se puede concluir que: La incidencia de sepsis neonatal temprana en el HE-1 en el año y medio que se analizó fue de 3,13%, siendo confirmada por hemocultivo. Se obtuvo solo 3 exámenes positivos, aislándose 2 tipos de microorganismos: *E. coli* por una ocasión y *Staphylococcus epidermidis* en 2 cultivos.

En cuanto a la PCR y PCT como herramientas diagnósticas tempranas para la sepsis neonatal vertical se estableció que: la PCT si bien tiene una alta sensibilidad tiene un bajo VPP por lo tanto resulta inútil para diagnosticar sepsis neonatal temprana, al tener una baja especificidad (37%) y tampoco su negatividad descartaría un proceso séptico. Por su parte la PCR dentro de valores normales es capaz de identificar neonatos sanos debido a su alta especificidad (75%) y alto VPN (95%), pero su positividad no necesariamente nos guía a un diagnóstico exclusivo de sepsis neonatal.

Al terminar el trabajo investigativo quedan todavía ciertas interrogantes, si la PCR y la PCT no son útiles como herramientas de diagnóstico temprano para sepsis neonatal, ¿qué pruebas deberían ser utilizadas? En la actualidad se han propuesto distintos marcadores con el objetivo de facilitar el diagnóstico de sepsis neonatal temprana entre los que se pueden mencionar a las citocinas, cuyos cambios en los niveles sanguíneos se producen rápidamente durante el desarrollo de un cuadro de sepsis neonatal, incluso antes de que de reactantes de fase aguda, sin embargo, si bien sus niveles en sangre aumentan rápidamente con la invasión bacteriana, estos se normalizan dentro de las primeras 24 h, limitando su capacidad de ser utilizados como marcadores ideales. (Shah, BA; Padbury, JF, 2014). En los últimos años con los avances en la tecnología de citometría de flujo se ha dado mayor relevancia a los marcadores de superficie celular ya que estas pruebas requieren un volumen muy bajo de sangre (alrededor de 0,05 ml), los CD de los neutrófilos resultan ser marcadores fiables para la detección de la sepsis neonatal tanto temprana como tardía, cuentan con una alta sensibilidad y especificidad, su expresión aumenta en cuestión de minutos tras la exposición a microorganismos patógenos. Los principales CD investigados son: CD11 $\beta$  y CD64.

Si bien existen marcadores más rápidos y precisos para diagnosticar sepsis neonatal temprana, estos son utilizados en países desarrollados debido a su alto costo, sin

embargo, debemos considerar que tan alto resulta el costo de implementar estos nuevos marcadores frente al uso prolongado y en algunas veces innecesario de antibióticos de amplio espectro, debido a una falta de diagnóstico oportuno y certero.

En cuanto a la PCR y PCT, resultan marcadores ineficientes al ser considerados individualmente o al tomar una sola muestra como referencia para diagnosticar sepsis, por lo tanto es necesario modificar los protocolos de diagnóstico de sepsis neonatal temprana, con el objetivo de identificar a los neonatos que verdaderamente tienen un diagnóstico de sepsis y requieren rápidamente antibióticos para evitar complicaciones de aquellos que presentan signos que pudieran ser compatibles con sepsis pero no están enfermos y por lo tanto no requieren tratamiento.

Para finalizar, los escasos casos reportados durante esta tesis constituyen un sesgo matemático que puede, si bien determinar lo sucedido en el servicio de neonatología del HE-1, pueden no reflejar en su totalidad la realidad nacional e influyen directamente en la exclusión y alteración de los resultados del análisis multivariado y de validez de las pruebas. Se recomienda realizar nuevos estudios prospectivos que incluyan un universo más amplio, estudios que controlen las variables que durante esta tesis no fueron consideradas.

## CAPÍTULO VII

### BIBLIOGRAFÍA

1. Abdollahi, A., Shoar, S., Nayyeri, F., & Shariat, M. (Mayo de 2012). Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 4(1), 1-7, doi: 10.4084/MJHID.2012.028. Epub 2012 May 6.
2. Adib, M., Bakhshiani, Z., Navaei, F., Saheb Fosoul, F., Fouladi, S., & Kazemzadeh, H. (Marzo de 2012). Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(2), 777-782.
3. Arif, S., Ahmad, I., Ali, S., & Khan, H. (Septiembre de 2012). Thrombocytopenia and bacterial sepsis in neonates. *Indian journal of hematology & blood transfusion: An official journal of Indian Society of Hematology and blood Transfusion*, 28(3), 147-151, doi: 10.1007/s12288-011-0118-7. Epub 2011 Oct 5.
4. Chacko , B., & Sohi, I. (Enero de 2005). Early onset neonatal sepsis. *Indian Journal of Pediatrics*, 72(1), 23-26.
5. Chan , G., Lee , A., Baqui, A., Tan , J., & Black , R. (Agosto de 2013). Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 10(8), e1001502. doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.
6. Chandra, S., Ravi, A., Hariom, S., Bijay, K., Deepti, S., & Santokh, B. (Noviembre de 2013). "Neonatal Sepsis": Bacteria & their Susceptibility Pattern towards Antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(11), 2511-2513. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6796.3594.

7. Chiesa , C., Natale , F., Pascone , R., Pacifico , L., Osborn , J., Bonci , E., & De Curtis , M. (12 de Mayo de 2011). C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clinica chimica acta; Internacional journal of clinical chemistry*, 412(11-12), 1053-1059, doi: 10.1016/j.cca.2011.02.020. Epub 2011 Feb 19.
8. Choo, Y., Cho , H., Seo, I., & Lee , H. (31 de Enero de 2012). Comparison of the accuracy of neutrophil CD64 and C-reactive protein as a single test for the early detection of neonatal sepsis. *Korean journal of pediatrics*, 55(1), 11-17, doi: 10.3345/kjp.2012.55.1.11. .
9. Coronell, W., Pérez, C., Guerrero, C., & Bustamante, H. (Octubre-Diciembre de 2009). Sepsis neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 23(90), 57-68.
10. Coto, G., & Ibáñez, A. (2006). Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN*, 46(I), 125-134.
11. Delèveaux, I., André, M., Colombier, M., Albuissou, E., Meylheuc, F., Bègue, R., . . . Aumaître, O. (Abril de 2003). Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Annals of the Rheumatic diseases*, 62(4), 337-340.
12. Fernández Colomer, B., López Sastre, J., Coto Cotallo, G. D., Ramos Aparicio, A., & Ibáñez Fernández, A. (2008). *Asociación Española de Pediatría*. Obtenido de Protocolos de Neonatología 2da edición: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf)
13. Fernández, B., López, J., Coto, G., Ramos, A., & Ibáñez, A. (2008). Sepsis del recién nacido. En A. E. Pediatría, *Anales de Pediatría* (págs. 189-206). Madrid.
14. Gerdes, J. (Agosto de 2004). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric clinics of North America*, 51(4), 939-959.

15. Hofer , N; Müller , W; Resch , B. (297-302, doi: 10.1515/CCLM.2011.048. Epub 2010 Dec 3. de Febrero de 2011). Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49(2).
  
16. Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., & Resch, B. (2012). An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 102(1), 25-36. doi: 10.1159/000336629.
  
17. INEC. (2012). *INEC*. Obtenido de [http://www.inec.gob.ec/estadisticas/?option=com\\_content&view=article&id=76&Itemid=48](http://www.inec.gob.ec/estadisticas/?option=com_content&view=article&id=76&Itemid=48)
  
18. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2012). *INEC*. Obtenido de Estadísticas de Camas y Egresos Hospitalarios: [http://www.inec.gob.ec/estadisticas/?option=com\\_content&view=article&id=76&Itemid=48](http://www.inec.gob.ec/estadisticas/?option=com_content&view=article&id=76&Itemid=48)
  
19. Kaufman, D., & Fairchild, K. (2004). Clinical microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *American society for Microbiology*, 17(3), 639-670.
  
20. Khoshdel, A., Mahmoudzadeh, M., Kheiri, S., Imani, R., Shahabi, G., Saedi, E., . . . Motamedi, R. (Junio de 2008). Sensitivity and Specificity of Procalcitonin in Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Iranian Journal of Pathology* , 3(4), 203- 207.
  
21. Leal , Y., Álvarez-Nemegyei, J., Velázquez, J., Rosado-Quiab, U., Rodríguez, N., Paz-Baeza, E., & Dávila-Velázquez, J. (2012). Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12(48).
  
22. Mathai, E., Christopher, U., Mathai, M., Jana, A., Rose, D., & Bergstrom, S. ( Septiembre de 2004). Is C-reactive protein level useful in differentiating infected

- from uninfected neonates among those at risk of infection? *Indian pediatrics*, 41(9), 895-900.
23. Meem, M., Modak, J., Mortuza, R., Morshed, M., Islam, M., & Saha, S. (Diciembre de 2011). Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *Journal of global health*, 1(2), 201-209.
24. Ministerio de Salud Pública del Ecuador - Consejo Nacional de Salud. (2008). Infección . En *Componente Normativo Neonatal* (págs. 110-122). Quito.
25. Nabulsi, M., Hani , A., & Karam, M. (3 de Septiembre de 2012). Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatrics*, 12(140), 1-7, doi:10.1186/1471-2431-12-140.
26. Naher, H., & Khamael, A. (Julio de 2013). Neonatal Sepsis; The Bacterial Causes and the Risk Factors. *International Research Journal of Medical Science*, 1(6), 19-22.
27. National Institute for Health and Care Excellence. (2013). *Nice Guidelines*. Recuperado el 10 de Enero de 2014, de Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection: <http://guidance.nice.org.uk/CG149>
28. Ng, P. ( Mayo de 2004). Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 89(3), 229-235.
29. Ottolini, M., Lundgren, K., Mirkinson, L., Cason, S., & Ottolini, M. (Mayo de 2003). Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *The Pediatric infectious disease journal*, 22(5), 430-434.

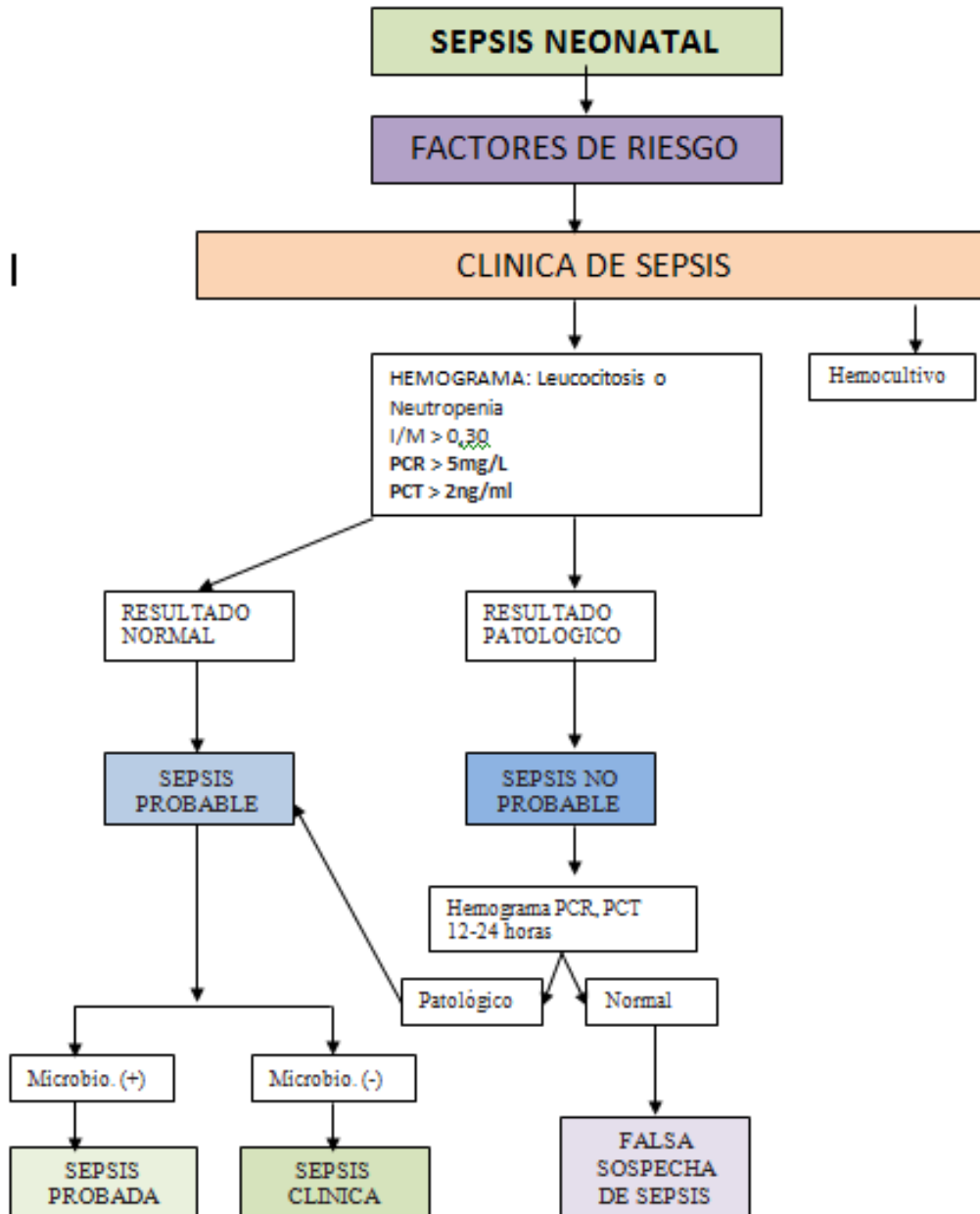
30. Polin, R., & Newborn, C. o. (Mayo de 2012 ). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129(5), 1006-1015, doi: 10.1542/peds.2012-0541. Epub 2012 Apr 30.
31. Prashant, A., Vishwanath, P., Kulkarni, P., Sathya Narayana, P., Gowdara, V., Nataraj, S., & Nagaraj, R. (15 de Julio de 2013). Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. *PLoS One*, 8(7), doi: 10.1371/journal.pone.0068426.
32. Schuchat , A., Zywicki , S., Dinsmoor , M., Mercer , B., Romaguera, J., O'Sullivan , M., . . . Levine , O. (Enero de 2000 ). Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*, 105(1 Pt 1), 21-26.
33. Sgro, M., Shah, P., Campbell, D., Tenuta, A., Shivananda, S., Lee, S., & The Canadian Neonatal Network. (Diciembre de 2011). Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *Journal of Perinatology*, 31(12), 794-798, doi: 10.1038/jp.2011.40. Epub 2011 Apr 28.
34. Shah, BA; Padbury, JF. (1 de Enero de 2014). Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*, 5(1), 170-178, doi: 10.4161/viru.26906. Epub 2013 Nov 1.
35. Sharma, C., Agrawal, R., Sharan, H., Kumar, B., Sharma, D., & Bhatia, S. ( Noviembre de 2013). "Neonatal Sepsis": Bacteria & their Susceptibility Pattern towards Antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.*, 7(11), 2511-2513,doi: 10.7860/JCDR/2013/6796.3594.
36. Turner, M., Power, S., & Emmerson, A. (Mayo de 2004). Gestational age and the C reactive protein response. *Archives of diseases in childhood: Fetal & Neonatal*, 89(3), F272–F273.

37. Van Rossum , A., Wulkan , R., & Oudesluys-Murphy , A. (Octubre de 2004). Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *The Lancet Infectious Diseases*, 4(10), 620-630.
38. Venkatesh, M., Flores, A., Luna, R., & Versalovic, J. (Septiembre de 2010). Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert view of anti-infective therapy*, 8(9), 1037-1048. doi: 10.1586/eri.10.89.
39. Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F., & Schlattmann, P. (1 de Febrero de 2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 13, 426–435.
40. Wang, K., Bhandari, V., Chepustanova, S., Huber, G., O Hara, S., O Hern, C., . . . Kirby, M. (18 de Diciembre de 2013). Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS One*, 8(12), e82700. doi: 10.1371/journal.pone.0082700. .
41. West, B., Peterside, O., Ugwu, R., & Eneh, A. (1 de Junio de 2012). Prospective evaluation of the usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 1(22), 1-5, doi: 10.1186/2047-2994-1-22.

# CAPITULO VIII

## ANEXOS

### Anexo 1.- Protocolo de sepsis neonatal HE-1



## Anexo 2.- Modelo de Epicrisis del HE-1

ESTABLECIMIENTO	NOMBRES	APELLIDOS	SEXO (M-F)	N° de HOGA:	N° HISTORIA CLINICA
HGI	RN		F	1	
<b>1. RESUMEN DEL CUADRO CLINICO</b>					
<p>RN FEMENINO QUE NACE EL 12-01-2014 EN EL HE-1 POR CESAREA DE EMERGENCIA A LA 01:46 MIN POR EMBARAZO DE 38 SEMANAS + CA + LIP + IVU</p> <p>MADRE: PACIENTE DE 29 AÑOS DE EDAD, NACIDA EN COTAPAXI Y RESIDENTE EN EL COCA, CASADA, QQQD, CATOLICA, DIESTRA, RH+  APP: NINGUNA  AQU: LIPOMA DE CABEZA HACE 10 AÑOS  CESAREA HACE TRES AÑOS  ALERGIAS: NINGUNA  AGG: MENARQUIA: 12 AÑOS, IVSA: 20 AÑOS, PS: 2 CMR CADA 22 DIAS, G: 2 G1 SEXO MASCULINO 3 AÑOS G2: 38 SEM A: 0 C: 1 DISTOCIA DE LA DILATACION, PN: 0 PAPTEST: HACE UN AÑO INFLAMATORIO, FUM: 20/04/13 CPN: 9</p> <p>MADRE QUE ACUDE POR PRESENTAR 24 HORAS ANTERIOR A SU INGRESO, DOLOR TIPO CONTRACCION UTERINA DE MODERADA INTENSIDAD, QUE SE ACOMPAÑA DE ELIMINACION DE MOCO CON SANGRE EN MODERADA INTENSIDAD, DISURIA, POLAQUIURIA, TENESMO VESICAL. MOTIVO POR EL QUE ACUDE A ESTA CASA DE SALUD. AL EF: ABDOMEN GESTANTE AU ACORDE A EG, FETO UNICO, VIVO, CEFALICO, LONGITUDINAL DERECHO. RIC. GENITALES EXTERNOS DE NULIPARA, TV. CANAL VAGINAL CORTO, CUELLO, CENTRAL, BLANDO, D. 3CM B. 50%, ENCAJADO PRIMER PLANO. MFE -(11.00) MONITOREO CLASE I, CON AU 3/10 MIN. REACTIVO, SILENCIAS. MFA.  IDG. EMBARAZO DE 38 SEMANAS POR FUM + LIP + CA + IVU</p> <p>PADRE: 28 AÑOS DE EDAD, INSTRUCCIÓN SECUNDARIA, MILITAR SA, 0 RH+</p> <p>ANTECEDENTES NATALES Y POSNATALES: SE RECIBE RN DE GENERO FEMENINO LA ABUNDANTE CLARO CON GRUMOS, VIGOROSO, LLANTO INMEDIATO, ADECUADO ESFUERZO RESPIRATORIO, FC &gt; A 100/PM, BUEN TONO MUSCULAR, ADROCIANOSIS CON APGAR DE 9-9, SE PROCEDE A SECAR, Y ASPIRAR SECRECIONES, SE TRANSPORTA A TERMOCLINA CON O2 LATERAL A 8LT.</p> <p>PERMANECE EN CUIDADOS MÍNIMOS, SE REALIZA PERFIL INFECCIOSO, POR ANTECEDENTE DE IVU MATERNA, CON LEUCOCITOSIS Y NEUTROFILIA, A LAS 16 H DE VIDA, REALIZA VÓMITOS CONSECUTIVOS EN 4 OCASIONES, INCLUYENDO LECHE MATERNA, PRESENTA DISTENSIÓN ABDOMINAL POR LO QUE SE DECIDE INGRESAR A CUIDADOS INTERMEDIOS, SUSPENDER ALIMENTACIÓN E INICIAR. ATE. SE REALIZA CONTROL DE DX: 106MG/DL. SE INICIA LT 70CC/KG/H Y G/CA 200, QUE APORTA UNA VIC DE 4.7MG/KG/MIN.</p> <p>EXAMEN FISICO: T° 36.0, FC: 134, TA 61/35, FR 35, SATO2 97%, PESO 2665; TALLA 46 CM; PC 35.4; PT 33; PERÍMETRO ABDOMINAL 35 CM, AL INGRESO PRESENTA UN PERÍMETRO DE 31CM.</p> <p>PIEL: CALIENTE, ROSADO; ELASTICIDAD CONSERVADA. CABEZA: NORMOCEFÁLICA, FONTANELA ANTERIOR NORMOTENSA; OJOS: ABIERTOS, NO PRESENCIA DE EDEMA PARPEBRAL NI HEMORRAGIAS SUBCONJUNTIVALES, PUPILAS ISOCÓRICAS REACTIVAS, ESCLERAS NO IMPRESIONAN ICTERICIA. OÍDOS: PABELLONES AUDICULARES PRESENTES, IMPLANTACIÓN NORMAL, CONDUCTOS AUDITIVOS EXTERNOS PERMEABLES; NARIZ: FOSAS NASALES PERMEABLES, PUENTE NASAL PRESENTE. BOCA: MUCOSAS ORALES HÚMEDAS, NO SE OBSERVAN QUISTES DE RETENCIÓN NI DIENTES; LENGUA: DE TAMAÑO ADECUADO, PALADAR SIN IMPRESIONAR PATOLOGÍA APARENTE. CUELLO: MOVILIDAD CONSERVADA. TÓRAX: SIMÉTRICO, EXPANSIBILIDAD Y ELASTICIDAD CONSERVADA, NO DEFORMIDADES DE PARRILLA COSTAL, NO DIBALANCE TORACOABDOMINAL, CORAZÓN: RUIDOS CARDIACOS RÍTMICOS, NO SE AUSCULTA SOPLOS. PULMONES: MURMULLO VESICULAR CONSERVADO, NO RUIDOS SOBREAÑADIDOS. ABDOMEN: DISTENSIÓN ABDOMINAL, PERO BLANDO A LA PALPACIÓN, NO SE PALPAN MASAS NI VISCEROMEGALIAS, CORDON UMBILICAL NORMAL (2 ARTERIAS, 1 VENA). COLUMNA: INTEGRAL, NO MALFORMACIÓN. RIC: GENITALES FEMENINOS NORMALES, ANO PERMEABLE. EXTREMIDADES SUPERIORES E INFERIORES SIMÉTRICAS, TONO, FUERZA Y MOVILIDAD CONSERVADAS. NO EDEMAS, PULSOS DISTALES PRESENTES. EXÁMEN NEUROLÓGICO: REFLEJOS PRIMITIVOS PRESENTES</p>					

**2. RESUMEN DE EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES**

RN ES INGRESADA A CUIDOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA POR RIESGO DE SEPSIS POR IVU MATERNA, YA QUE SE REALIZA CONTROL INFECCIOSO A LAS SEIS HORAS DE VIDA OBSERVANDO ALTERACIÓN CON LEUCOCITOSIS Y NEUTROFILIA, SE INICIA CON ANTIBIOTICOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA AMPICILINA Y GENTAMICINA RECIBIENDO POR 4 DÍAS Y NUEVO CONTROL INFECCIOSO DENTRO DE PARÁMETROS NORMALES. ADEMÁS PRESENTA MALA TOLERANCIA ORAL PRESENTANDO VÓMITO POR 4 OCASIONES ACOMPAÑADO DE DISTENSIÓN ABDOMINAL POR LO QUE SE INICIA SE INICIA HIDRATACIÓN PARENTERAL CON LIV A 70 CC/WG/DÍA CON UNA VIG DE 4.7MG/KG/MIN Y UN AGLUCEMIA CAPILAR INICIAL DE 106MG/DL. PERMANECE EN NPO + SUC POR UN DÍA. SE REINICIA ALIMENTACIÓN ENTERAL CON TOMAS DE 20 CC C/3 H OBSERVÁNDOSE POSTERIORMENTE MEJOR TOLERANCIA ORAL POR LO QUE SE AUMENTA PAULATINAMENTE APORTE Y SE CONTINUA CON ALIMENTACIÓN CON SENO MATERNO A LIBRE DEMANDA SIN PRESENTAR NUEVAS COMPLICACIONES POR LO QUE SE RETIRAN APORTE PARENTERAL DE LÍQUIDOS. AL MOMENTO ESTABLE, EN BUENAS CONDICIONES CON ADECUADO MANEJO MATERNO Y EXÁMENES DE CONTROL DENTRO DE LA NORMALIDAD POR LO QUE SE DECIDE EL ALTA.

**3. HALLAZGOS RELEVANTES DE EXÁMENES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS**

**01-01-2014** GRUPO SANGUÍNEO ORH+ COMBS: NEGATIVO, YORL: NEGATIVO  
BH: LEU 31.02, HB 20.50, HTO 54.5, PLAQ 132, PCR 0.8, 9, NEU 65% PROCALOTONINA:0.3  
GLUCEMIA CAPILAR: 74MG/DL  
**15-01-2014** BH: LEU: 9.59 HGB 17.60 HTO 50.4 PLAQ: 175 NEU 58% LYM: 38% MONO: 2.0% EOS:1% BASO:1% PCR: 08  
PROCALOTONINA: 0.4  
RX TORACARDOMINAL: ESTUDIO NORMAL.

**4. RESUMEN DE TRATAMIENTO Y PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS**

Durante hospitalización recibe:

1. Hidratación parenteral
2. ~~MLK~~ 0.5 cc/1h
3. Profilaxis ocular con Gentamicina oftálmica
4. Alimentación enteral
5. Antibioticoterapia: Ampicilina 100 mg/kg c/12 h + Gentamicina 4mg/kg OD (1 ~~qda~~)
6. Exámenes complementarios

5. DIAGNÓSTICOS INGRESO		CIE	PFE	DEF	5. DIAGNÓSTICOS EGRESOS		CIE	PFE	DEF
1	RNAT + PAEG + PAAN	P07	X		1	RNAT + PAEG + PAAN	P07		X
2	RIESGO DE SEPSIS POR IVU MATERNA	P36	X		2	riesgo de sepsis			
3					3	INTOLERANCIA ORAL			

**6. CONDICIONES DE EGRESO Y PRONÓSTICO**

Paciente que evoluciona satisfactoriamente, al momento se encuentra en buenas condiciones generales, asíntomática, sin dificultad respiratoria, por lo que se da alta médica con indicaciones:

1. Alta con indicaciones generales
2. Acudir ante signos de alarma
3. Acudir a control por consulta externa de pediatría en 3 días
4. ~~Apoyar~~ 1cc C/8 horas VO por 4 días

**7. MÉDICOS TRATANTES**

NOMBRES	ESPECIALIDAD	CÓDIGO	PERIODO DE RESPONSABILIDAD
1 Dr. Patricio Leoro	Neonatología	3300164	Desde el 12-01-2014 hasta el 15-01-2014

**8. EGRESO**

ALTA DEFINITIVA	X	ASINTOMÁTICO	X	DISCAPACIDAD MODERADA		RETIRO AUTORIZADO		DEFUNCIÓN MÁS DE 48 HORAS		DÍAS DE ESTADÍA	3
ALTA TRANSITORIA		INCAPACIDAD LEVE		INCAPACIDAD GRAVE		RETIRO NO AUTORIZADO		DEFUNCIÓN MÁS DE 48 HORAS		DÍAS DE INCAPACIDAD	

FECHA	15-01-14	HORA		NOMBRE DEL	Dr. Patricio Leoro	FIRMA		NUMERO DE HOJA	
-------	----------	------	--	------------	--------------------	-------	--	----------------	--

