



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

**TEMA:**

**“VALIDACIÓN DE LA ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL Y ESCALA DE MENDOZA EN RECIÉN NACIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DE LA MATERNIDAD ISIDRO AYORA EN LOS AÑOS 2013-2014.”**

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

**AUTORES:**

**GABRIELA ALEJANDRA NARANJO HEREDIA.**

**NURIA VANESSA OLAZÁVAL MIRANDA.**

**DIRECTOR:**

**DRA. CATALINA VERDESOTO.**

**TUTOR METODOLÓGICO:**

**DRA. PAMELA CABEZAS.**

**QUITO, 2015**

## **AGRADECIMIENTO**

*“Demos gracias a los hombres y a las mujeres que nos hacen felices, ellos son los encantadores jardineros que hacen florecer a nuestros espíritus.”*

Will  
Rogers

El agradecimiento más importante es a nuestros padres quienes son los que desde pequeñas formaron a las mujeres que somos hoy, quienes a pesar de las dificultades nunca dejaron de creer en nosotras y porque nos dieron los medios necesarios para poder estudiar tan noble profesión y con la cual ahora serviremos a la comunidad.

A nuestros hermanos quienes nos han apoyado con una sonrisa o un consejo cuando más los necesitábamos.

A nuestra Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador que nos proporcionó los docentes con mejor preparación para formarnos como médicos integrales, sin olvidar la religión católica que profesamos y siguiendo el lema de nuestra querida Universidad: “ Ser más para servir mejor”.

A nuestros amigos quienes nunca dejaron de confiar en nosotras y nos dieron una mano en cada paso que dábamos en este largo camino para ser médicos y quienes nos dicen cada día que somos las mejores.

A la Dra. Catalina Verdesoto quien con sus conocimientos amplios sobre el tema más su compromiso con nuestro trabajo nos llevó a lograr esta gran meta.

A la Dra. Pamela Cabezas quien nos acogió y nos brindó su tiempo en el momento que más lo necesitábamos.

Y por último un especial agradecimiento al Dr. Paz quien con su tiempo, dedicación y amor a su trabajo nos ayudó a cristalizar y encontrar un rumbo a nuestras ideas y se ve plasmado en este trabajo de disertación, nuestras eternas gracias.

## DEDICATORIAS

### **Vane:**

Dedico esta investigación sobre todo a mi familia, que jamás me ha dejado sola en este largo camino y siempre me apoyaron, mis hermanas con sus sonrisas y alegría y a mis padres por sus palabras de aliento y guía cuando más los necesitaba, finalmente pero no menos importante a mi compañera, amiga y porque no hermana de tesis con quien curse la carrera desde el primer semestre, gracias por confiar en mí, además quiero agradecer a una persona muy especial por haberme ayudado desde el principio en esta investigación, gracias por jamás dejar que me rinda.

### **Gaby:**

Dedico este trabajo a mi mamá por enseñarme con su vida que todo se logra en base al esfuerzo, a mi papá porque con su carácter duro y dócil me ha empujado avanzar en este camino, a mi hermano porque es el pilar fundamental de mi vida.

A mi abuelito el Ing. Eduardo Heredia por ser mi guía desde el día que empecé mi carrera, por enseñarme el valor del estudio y por siempre estar pendiente de mí. A mis abuelitas que están desde el cielo guiando mi vida y que hoy me hacen mucha falta. A mi abuelito Gonzalo por siempre estar orgulloso de mí.

A mi amiga Vane por estar conmigo en las buenas y en las malas y culminar este trabajo.

Y finalmente y no menos importante al Dr. Diego Molina, el tercer investigador, porque sin pedir nada a cambio me apoyó en este trabajo y por ser mi compañero de vida.

## INDICE

AGRADECIMIENTO .....	II
DEDICATORIAS.....	IV
ABREVIATURAS.....	IX
LISTA DE TABLAS .....	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XII
RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT .....	XV
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO II.....	3
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 SEPSIS NEONATAL.....	3
2.1.1 DEFINICIÓN.....	3
2.1.2 CLASIFICACIÓN.....	3
2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2.1.4 ETIOLOGÍA.....	6
2.1.5 FACTORES DE RIESGO.....	8
2.1.6 FISIOPATOLOGÍA.....	11
2.1.7 DIAGNÓSTICO .....	19
2.1.7.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	19

2.1.7.2 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	21
2.1.7.3 ESCALAS DE VALORACIÓN.....	29
2.1.8 TRATAMIENTO.....	35
2.1.8.1 MEDIDAS GENERALES .....	35
2.1.8.2 ANTIBIÓTICOTERAPIA.....	37
2.1.8.2.1 ETAPA PRENATAL.....	37
2.1.8.2.2 ETAPA POS NATAL.....	38
2.1.8.3 ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS SEGÚN EL MSP .....	40
2.1.8.4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO .....	40
2.1.8.5 CRITERIOS DE EGRESO Y ALTA .....	42
CAPITULO III.....	43
3. MÉTODOS.....	43
3.1 DISEÑO.....	43
3.2 PROBLEMA.....	43
3.3 OBJETIVOS.....	44
3.4 HIPÓTESIS.....	44
3.5 MUESTRA.....	45
3.5.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	45
3.5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	47
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	48
3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS.....	53
3.8 MATERIALES.....	53

3.8.1 ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL.....	53
3.8.2 ESCALA CLÍNICA DE MENDOZA.....	54
3.9 PLAN DE ANALISIS DE DATOS.....	56
3.9.1 CÁLCULO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD .....	57
3.9.2 CÁLCULO DE VALOR PREDICTIVO .....	59
3.9.3 RAZÓN DE PROBABILIDAD .....	60
CAPÍTULO IV .....	61
4. RESULTADOS.....	61
4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	61
4.2 RESULTADOS DE LAS ESCALAS APLICADAS.....	71
4.2.1 ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL.....	71
4.2.2 NUEVA ESCALA DE MENDOZA.....	73
CAPITULO V .....	75
5. DISCUSIÓN.....	75
CAPITULO VI .....	79
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	79
6.1 CONCLUSIONES.....	79
6.2 RECOMENDACIONES.....	80
BIBLIOGRAFÍA.....	82

ANEXOS .....	93
ANEXO 1 .....	93
ANEXO 2 .....	94

## ABREVIATURAS.

<b>RN</b>	Recién nacido
<b>HGOIA</b>	Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>SN</b>	Sepsis neonatal
<b>LCR</b>	Líquido céfalo raquídeo
<b>VIH</b>	Virus inmunodeficiencia humana
<b>UCIN</b>	Unidad de cuidados intensivos neonatal
<b>IVU</b>	Infección de vías urinarias
<b>RPM</b>	Ruptura prematura de membranas
<b>EGB</b>	Estreptococo del grupo B
<b>CDC</b>	Center for Disease Control
<b>ACOG</b>	Centro Americano de Ginecología y Obstetricia
<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatría
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>LPB</b>	Proteína ligante de lipopolisacáridos
<b>TLR</b>	Toll like receptor
<b>FNT</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>IL</b>	Interleucina
<b>INF</b>	Interferón
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>G CSF</b>	Factor estimulantes de colonias de granulocitos
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PCT</b>	Procalcitonina

<b>kDA</b>	kilo Daltons
<b>SS</b>	Shock séptico
<b>IBG</b>	Infección bacteriana grave
<b>YIOS</b>	Young Infant Observation Scale
<b>TLC</b>	Recuento total de leucocitos
<b>DIC</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>NPO</b>	Nada por vía oral
<b>S</b>	Sensibilidad
<b>E</b>	Especificidad
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo

## LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Factores de riesgo para sepsis neonatal.	8
Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal.	20
Tabla 3. Comportamiento en la sepsis de los reactantes de fase aguda	28
Tabla 4. Antibióticos más frecuentes en neonatología	41
Tabla 5. Cálculo de la muestra correspondiente para un estudio retrospectivo de casos y controles.	46
Tabla 6. Operacionalización de las variables.	52
Tabla 7: Tabla 2 x2.	57
Tabla 8: Características de la población	63
Tabla 9: Propiedades métricas Escala de Rodwell	72
Tabla 10: Propiedades métricas Escala de Mendoza	74

## LISTA DE FIGURAS.

Gráfico 1. Síntesis de la fisiopatología de la sepsis. ....	17
Gráfico 2. Fisiopatología de la sepsis .....	18
Gráfico 3: Mapa conceptual de manejo de RN con riesgo de infección vertical por EGB.....	39
Gráfico 4: Porcentaje y frecuencia de género en la población.....	61
Gráfico 5: Relación sexo versus sepsis, porcentajes y frecuencias. ....	62
Gráfico 6: Relación de edad gestacional versus sepsis, porcentaje y frecuencia. ...	64
Gráfico 7: Relación del peso versus sepsis, porcentaje y frecuencia. ....	64
Gráfico 8: Frecuencia y Porcentaje de APGAR al primer minuto. ....	65
Gráfico 9: Frecuencia y Porcentaje de APGAR al minuto 5. ....	66
Gráfico 10: Porcentaje y frecuencia de terminación del embarazo.....	67
Gráfico 11: Porcentaje y frecuencia de parto séptico en la población. ....	68
Gráfico 12: Porcentaje y frecuencia de fallecidos en la población.....	68
Gráfico 13: Porcentaje y frecuencias de microorganismos encontrados en hemocultivos.....	70

## RESUMEN

La sepsis neonatal es una causa importante de muerte infantil, sobre todo en países en vías de desarrollo <sup>(1)</sup>. En Ecuador se cataloga como la tercera causa de muerte infantil <sup>(2)</sup>, por eso su importancia en el diagnóstico temprano para instaurar el tratamiento adecuado y prevenir secuelas futuras. El diagnóstico de sepsis neonatal tiene, según los modelos actuales, algunas limitaciones clínicas y de laboratorio. Por ello, se han diseñado varias escalas de valoración del riesgo para neonatos y lactantes febriles entre estas se encuentran la Escala Hematológica de Rodwell y la nueva Escala de Mendoza que son métodos diagnósticos fáciles y rápidos, sin embargo su interpretación y aplicación de las mismas tienen dificultades en nuestro medio.

**Objetivo:** Determinar las propiedades métricas de las escalas de Rodwell y Mendoza aplicadas a neonatos con sepsis en el Servicio de Neonatología de la Maternidad Isidro Ayora.

**Metodología:** Se realizó un estudio de tipo observacional que requiere un diseño epidemiológico analítico longitudinal de casos y controles; con una cohorte histórica, se tomaron 102 historias clínicas, de las cuales 51 pertenecen al grupo de casos (un hemocultivo positivo) y 51 al grupo control (sin hemocultivos positivos) en los neonatos atendidos en la Maternidad Isidro Ayora, las variables que se tomaron en cuenta son neonato, sepsis, Escala Hematológica de Rodwell y nueva Escala de Mendoza. Los datos se analizaron con el paquete estadístico EPI DATA versión pública de la OMS. Para medir las propiedades métricas de las escalas se analizaron: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo.

Resultados: La población estudiada fue de 102 historias clínicas. Del total de la población 51% (n=52) pacientes eran del sexo masculino. Además se encontró que el sexo que predominó de los pacientes con sepsis fue el masculino con 64,7% (n=33), la media de edad gestacional calculada por Capurro fue de 36 semanas +/- 4 semanas, el peso al nacer fue de 2386 g +/- 951 g y la edad materna fue de 25 años +/- 7 años. El valor de APGAR al primer minuto fue de 8 (41,2%) y a los cinco minutos es de 9 (62,7%). El microorganismo más frecuente fue el *Staphylococcus epidermidis* con 21,6% (n=22). En la escala Hematológica de Rodwell con un nivel de confianza de 95% y chi cuadrado de Mc Neemar  $p= 0,000...$ , la sensibilidad fue de 3,92%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN: 51%. Para la escala nueva de Mendoza los datos no fueron estadísticamente significativos chi cuadrado: 2,632; GL: 1;  $p 0,105$ , sensibilidad de 68,63%, especificidad de 47,06%, VPP: 56,45, VPN: 60%.

Conclusiones: La importancia de la Escala Hematológica de Rodwell radica en que es una herramienta válida para el diagnóstico de sepsis ya que tiene capacidad de excluir a los pacientes que no tiene la enfermedad y además tiene una gran posibilidad de captar a pacientes con sepsis por su alto valor predictivo positivo. Y la nueva escala de Mendoza al no tener datos estadísticamente significativos por su valor de  $p= 0,105$ , demuestra que esta escala por sí sola no es herramienta válida para el diagnóstico de sepsis neonatal ya que el diagnóstico de SN es una combinación de la clínica, del laboratorio y confirmada con al menos un hemocultivo positivo.

## ABSTRACT

Neonatal sepsis is one of the causes of infant death, especially in developing countries <sup>(1)</sup>. In Ecuador is the third cause of infant death <sup>(2)</sup>, so it is important to diagnose early to start an appropriate therapy and prevent future consequences. The diagnosis of neonatal sepsis has, according to current studies, some clinical and laboratory limitations. Therefore, there are some several risk scales for neonates and febrile infants, these are the Rodwell Scale and Mendoza Scale, new methods that are easy and faster to used, however their interpretation and application have some troubles in our enviroment.

Objective: Determine the psychometric properties of Rodwell and Mendoza scales used in neonates with sepsis in the neonatal service of Isidro Ayora Hospital.

Methods: An observational study that requires a longitudinal analytical epidemiological case-control design was performed; with a historical cohort, we used 102 medical reports, 51 in each group, one with at least one positive blood culture that are the cases and the other with no positive blood cultures, which are the controls in Isidro Ayora neonates. We used age (neonate), sepsis and, Rodwell & Mendoza scales as variables. Also, we used sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value to analyze the psychometric properties in these scales using EPI DATA public version of the WHO statistical package.

Results: 102 clinical report were analyzed. 51% (n = 52) patients were male. Also, we found that sepsis predominated in male sex with 64.7% (n = 33), the mean for gestational age calculated by Capurro was 36 weeks +/- 4 weeks, birth weight was 2386 g +/- 951 g and, maternal age was 25 +/- 7 years. The APGAR score for the first minute was 8 (41.2%) and 9 (62.7%) for the fifth minute. The most common

organism was *Staphylococcus epidermidis* with 21.6% (n = 22). In Rodwell scale with a confidence level of 95% and chi square  $p = 0.000$  Mc Neemar  $p=0.0001$ ., sensitivity was 3, 92%, specificity 100%, PPV 100%, NPV 51%. For Mendoza scale data were not statistically significant with  $\chi^2$ : 2,632; GL: 1;  $p$  0.105, sensitivity of 68.63%, 47.06% specificity, PPV: 56.45, VPN: 60%.

Conclusions: The importance of Rodwell Hematologic scale is a tool that is valid for the diagnosis of sepsis and possessing the ability to exclude patients who do not have the disease. In addition has a great chance of catching a patient with sepsis by its high positive predictive value.

And the new Mendoza scale having no statistically significant facts on the value of  $p = 0.105$  , Shows that this scale alone is not a valid tool for diagnosis of neonatal sepsis by itself because the diagnostic of SN is a combination of the clinic and laboratory and confirmed, at least one positive blood culture .

# CAPÍTULO I.

## 1. INTRODUCCIÓN.

El periodo neonatal temprano se extiende desde el nacimiento hasta el séptimo día de vida y constituye el periodo con mayor morbilidad perinatal.

A pesar de que el feto se encuentra protegido por las membranas corioamnióticas de la flora bacteriana vaginal materna y por lo tanto de una posible infección, hay varias circunstancias que aumentan la probabilidad de infección perinatal, además debemos recordar que el sistema inmune neonatal parece funcionar de forma sub óptima por la inmadurez durante este periodo y aún más en los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer<sup>(3)</sup>, lo que aumenta el riesgo de infección.

La infección neonatal representa un grave problema de salud pública a nivel mundial; corresponde la principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, además contamos con datos de incidencia en Sudamérica que varían desde 3.5% a 8.9%<sup>(4)</sup>, esta incidencia varía mucho dependiendo entre otras cosas: los países, las ciudades e incluso entre hospitales; en nuestro país la incidencia en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora es de 2.4% en el año 2013, además que se encuentra en las tres primeras causas de muerte infantil en los últimos cinco años<sup>(2)</sup>.

Alrededor del 85% de los neonatos sépticos presentan los síntomas en las primeras 24 horas de vida y un 5% entre las 24 y 48 horas. Para el diagnóstico se utilizan las manifestaciones clínicas más diferentes tipos de exámenes de laboratorio que

corroboen este diagnóstico, esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos con resultados impares <sup>(5)</sup>.

La prueba de oro para el diagnóstico de esta patología es la presencia de uno <sup>(6)</sup> o dos hemocultivos positivos <sup>(7)</sup> según la bibliografía revisada, sin embargo en neonatología los resultados positivos son variables entre el 30%-80%<sup>(7)</sup> pero en nuestro medio es utilizado como método diagnóstico. Un resultado negativo en presencia de factores de riesgo y clínica compatible no descartan infección.

Con este estudio se pretende validar y comparar las escalas de Mendoza y Rodwell para el diagnóstico oportuno de sepsis neonatal, y así prevenir complicaciones, secuelas futuras y muerte.

## **CAPITULO II.**

### **2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

#### **2.1 SEPSIS NEONATAL.**

##### **2.1.1 DEFINICIÓN.**

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica acompañados por bacteriemia <sup>(6)</sup> que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida y demostrada por un hemocultivo positivo <sup>(6)</sup>.

Si tomamos en cuenta la definición fisiopatológica se reconoce a la sepsis como una respuesta inmune (inmunidad innata) <sup>(8)</sup> exagerada o inapropiada del huésped ante un agente infeccioso, que lleva consigo una serie de fenómenos desencadenados por estímulos bioquímicos que tienen como fin la activación de la cascada de inflamación, diferentes manifestaciones clínicas y secuelas así como la muerte <sup>(9)</sup>.

##### **2.1.2 CLASIFICACIÓN.**

La sepsis neonatal se divide en dos síndromes distintos con base en la edad de presentación:

- **SEPSIS DE INICIO TEMPRANO:** se presenta en <72 horas de vida, es de transmisión vertical, se producen como consecuencia de la colonización del feto antes (vía ascendente hasta alcanzar el líquido amniótico) o durante el parto, por contacto directo del feto con secreciones maternas contaminadas <sup>(10)</sup>.

El neonato es colonizado por microorganismos procedentes del tracto genital materno como Estreptococos del grupo B, *E.coli*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria monocitogenes*, *H.influenzae*, Clamidia y *Mycoplasma* <sup>(7)</sup>, existen microorganismos que migran por vía transplacentaria como treponemas, virus (Citomegalovirus, virus de la varicela, virus de la rubeola, parvovirus b19, virus de la hepatitis B, C, VIH, adenovirus, enterovirus, parechovirus, virus del herpes simple <sup>(11)</sup>, *Listeria* y *Cándida*); otros microorganismos se adquieren en el proceso del nacimiento de forma ascendente hasta alcanzar el líquido amniótico (ruptura prematura de membranas); la corioamnionitis produce colonización e infección fetal, aspiración de líquido amniótico produce los síntomas respiratorios. Los sitios primarios de colonización suelen ser piel, nasofaringe, orofaringe, conjuntiva y cordón umbilical. Esta infección puede ser de inicio súbito y fulminante, llegando a shock séptico y muerte <sup>(12)</sup>.

- SEPSIS DE INICIO TARDÍO: se presenta después de los primeras 72 horas de vida <sup>(12)</sup>, el agente etiológico puede no proceder de la madre pero si por el contacto de humano y de equipo contaminado (nosocomial) <sup>(7)</sup>, por lo tanto es una transmisión horizontal; tiene predilección por el sistema nervioso central. La puerta de entrada puede ser desde la piel, vía respiratoria, el tubo digestivo y procedimientos invasivos tales como: catéteres vasculares, procedimientos para reanimación neonatal, maniobras de intubación, sonda orogástrica, sonda vesical, sonda endotraqueal <sup>(13)</sup>; los prematuros tienen una susceptibilidad aumentada debido a defensas inmunes inmaduras que son menos eficientes para localizar y eliminar la invasión bacteriana <sup>(12)</sup>.

### **2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

Según la Organización Mundial de la Salud calcula que en todo el mundo fallecen 5 millones de recién nacidos al año y que 98% de estas muertes ocurren en países en vías de desarrollo, del 30 a 40% de estos fallecimientos están relacionados a infecciones. Se estima además que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1000 nacidos vivos contraen una infección <sup>(1)</sup>.

Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y depende de la definición, región, institución, tiempo, etc. No existe suficientes estudios epidemiológicos como para saber lo que supone en nuestro medio <sup>(4)</sup>.

Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía <sup>(45)</sup>.

Aunque se ha encontrado una incidencia de 56-60 sepsis /100.000 niños, incidencia que es mucho más alta en menores de 1 año (500-900/100.000), disminuyendo posteriormente (20/100.000). Así, los pacientes neonatales suponen más de un 33% del total y los menores de 1 año entre un 48-66% <sup>(4)</sup>.

En Ecuador a sepsis neonatal representa entre la tercera causa de mortalidad infantil mostrando una tasa de 5.46 por cada 1000 nacidos vivos la misma que se ha mantenido poco variable en los últimos cinco años <sup>(2)</sup>.

#### **2.1.4 ETIOLOGÍA**

En cuanto a los agentes patógenos causantes de la sepsis neonatal en 1965 los microorganismos con mayor implicación eran *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* pero a finales de la década de 1980 los *Streptococos del grupo B* fueron los más aislados <sup>(12)</sup>.

En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae del grupo B*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* <sup>(7)</sup>.

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* <sup>(7)</sup>.

Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el *Streptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB)* o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación <sup>(7)</sup>.

Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp*, los cuales colonizan

objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN.

El *S. aureus* es causante de sepsis en el periodo neonatal (8-22%), es la principal fuente de contaminación son las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados intensivos <sup>(7)</sup>.

Los *Staphylococcus coagulasa-negativos*, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía (SNT). Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematuridad, estancia hospitalaria prolongada.

La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas intactas. Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20% <sup>(7)</sup>.

### 2.1.5 FACTORES DE RIESGO.

La importancia de detectar los factores de riesgo obstétricos relacionados con infección en los recién nacidos (RN) radica en la orientación de un diagnóstico y tratamiento oportunos para evitar complicaciones tanto de la madre y el RN.

Entre los principales factores de riesgo encontrados.

ANTENATALES	DURANTE EL PARTO	POSNATALES
Infección o colonización materna durante el embarazo (colonización vaginal por GBS, colonización perineal por E. coli, etc.) <sup>(6)</sup> .	Prematurez <sup>(6)(14)</sup> .	Reanimación al nacer <sup>(14)</sup> .
Infecciones urinarias (síntomas o asintomáticas) en los últimos 15 días antes del nacimiento <sup>(6)</sup> .	Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas <sup>(6)(14)</sup> .	Procedimientos invasivos (Ej. catéter intravascular, tubo endotraqueal, cateterismo urinario, sonda nasogástrica, etc.) <sup>(13)</sup> .
Embarazo sin adecuado control prenatal <sup>(6)</sup> .	Corioamnionitis con uno o más de los siguientes criterios: fiebre materna > 38, taquicardia fetal sostenida (>160lpm), líquido amniótico de mal olor <sup>(14)(6)</sup> .	Permanencia prolongada en UCIN <sup>(13)</sup> .
Estado socio-económico bajo.	Hipoxia fetal (APGAR < 3 a los 5 minutos).	Falla de técnicas y procedimiento de aislamiento <sup>(13)</sup> .
Tactos vaginales frecuentes (>2) <sup>(6)</sup> .	Parto séptico (atención sin normas de asepsia y antisepsia) y o contaminado (contaminación fecal).	Mal uso de antibióticos de amplio espectro <sup>(13)</sup> .
Gestación múltiple	Bajo peso al nacer	
Edad materna extrema	Otros: Varones, neonatos con galactosemia.	

**Tabla 1. Factores de riesgo para sepsis neonatal. Tabla original realizada por: Olazával Nuria. Ref. (6)(13)(14).**

**Peso al nacer:** Es inversamente proporcional al peso, y llega hasta 26 veces mayor el riesgo para menores de 1000gr <sup>(15)</sup>.

**Prematurez:** La sepsis neonatal afecta a 19 de cada mil prematuros <sup>(7)</sup>, además es considerado el factor único y más importante para el desarrollo de sepsis <sup>(15)</sup>.

Se considera un factor de riesgo importante ya que existen alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de Ig G al feto comienza a las 32 semanas de gestación. El recién nacido depende por lo tanto de anticuerpos maternos pasivamente adquiridos, los cuales son transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a las 26 semanas de gestación. Los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos Ig G que los niños nacidos de término <sup>(7)</sup>, por lo que tienen un mayor riesgo de desarrollo de sepsis neonatal.

**Sexo masculino:** Se ha evidenciado en varios estudios clínicos que los neonatos masculinos tienen mayor riesgo de desarrollo de sepsis neonatal, la teoría propuesta sugiere un factor de susceptibilidad relacionado con un gen localizado en el cromosoma X involucrado con la función del timo y síntesis de inmunoglobulinas por lo tanto la niña al poseer dos cromosomas X tiene mayor resistencia a la infección <sup>(16)</sup>.

**Ruptura prematura de membranas:** las membranas ovulares representan una protección para el feto ante infecciones, que evita que los diferentes microorganismos que se encuentran en el canal vaginal puedan infectar al feto, es así que diferentes estudios han puesto un límite de horas tras la ruptura de

membranas, para el riesgo de infección, que varían de uno a otro yendo desde 12 horas después de la ruptura <sup>(17)</sup>, 18 horas <sup>(6)</sup>, 24 horas <sup>(18)</sup>, sin embargo se ha visto que los neonatos con antecedente de ruptura prematura de membranas mayor a 24 horas desarrollan más sepsis neonatal <sup>(1)</sup>.

La importancia que radica en el tiempo de ruptura de membranas se da para poder prevenir lo antes posible una infección neonatal, según estos datos obtenidos en cada establecimiento se considera el más pertinente y más acorde a la realidad de cada medio, así como en el Hospital Gineco – Obstétrico Isidro Ayora se considera riesgo de infección neonatal la RPM mayor de 18 horas y a partir de este límite se toma las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias para dicha prevención <sup>(6)</sup>.

**Colonización materna por Estreptococo del grupo B:** La prevalencia reportada de colonización asintomática por *S. agalactiae* en el tercer trimestre del embarazo varía entre 2 y 34%, además del 1 al 2% de los RN de madres colonizadas desarrollará sepsis <sup>(14)</sup>.

La enfermedad neonatal por EGB se describe como una forma de presentación temprana, en la primera semana de vida en los niños a término y en las 72 primeras horas en los neonatos de muy bajo peso. La mayoría de estas infecciones son invasivas y se presentan como sepsis con distress respiratorio, apnea o neumonía; menos frecuente es la meningitis. Antes de publicarse las primeras guías CDC (Centers for Disease Control), la tasa de mortalidad por esta causa se acercaba al 16%, en relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer. La forma tardía se presenta a partir de la primera semana y hasta los tres meses de vida <sup>(19)</sup>.

En 1996, el CDC de Atlanta, E.U.A. en conjunto con el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP)

publicaron las guías para la prevención de sepsis por *S. agalactiae* consistentes en dos estrategias de prevención igualmente aceptables: una basada sólo en factores de riesgo, y la otra agregaba el cultivo universal a las 35-37 semanas de gestación. Los resultados de la implementación de estas estrategias concluyeron que la utilización de factores de riesgo previene alrededor de 68% de la sepsis por *S. agalactiae* y que la incorporación de cultivo puede tener una eficacia de 88%, disminuyendo la incidencia de 1,7 a 0,4/1.000 nacidos vivos <sup>(14)</sup>.

El CDC modificó su normativa en el año 2002 con la propuesta de aplicar sólo el protocolo basado en el cultivo universal a las madres gestantes. Se desconoce que la estrategia de prevención prenatal pueda tener algún efecto en la incidencia de sepsis neonatal tardía; en una publicación reciente se sugiere que podría aumentar la gravedad de las infecciones tardías <sup>(14)</sup>.

#### **2.1.6 FISIOPATOLOGÍA.**

Se reconoce a la sepsis como una respuesta inmune (inmunidad innata)<sup>(8)</sup> exagerada o inapropiada del huésped ante un agente infeccioso, que lleva consigo una serie de fenómenos desencadenados por estímulos bioquímicos que tienen como fin la activación de la cascada de inflamación, diferentes manifestaciones clínicas y secuelas así como la muerte.

En síntesis cuando se rompe el equilibrio entre los estados inflamatorios y anti inflamatorios se produce un desbalance que da como consecuencia las diferentes manifestaciones clínicas, según cual estado sea el dominante; al principio de la sepsis el estado pro inflamatorio con liberación de citosinas y más mediadores de la

inflamación predomina, pero una vez que la sepsis se hace persistente se da un cambio dirigido al estado anti inflamatorio e incluso la inmunosupresión <sup>(9)</sup>.

Los eventos fisiopatológicos de la sepsis comienzan con la colonización y multiplicación de cualquier microorganismo patógeno pero en mayor frecuencia las bacterias <sup>(22)</sup>, esto ocurre principalmente en la mucosa del tracto digestivo, respiratorio y urogenital, las cuales sirven a la vez como barreras para evitar la translocación bacteriana.

La translocación bacteriana es normal y no causa bacteriemia pero frente a un sistema inmuno competente, no obstante, la inmadurez inmune, insuficiencia anatómica de la barrera mucosa o alteración de la ecología microbiana pueden aumentar la frecuencia de estos eventos <sup>(23)</sup>.

La unión de las bacterias ya sea Gram positivas (exotoxinas), Gram negativas (LPS lipopolisacáridos o endotoxinas), micobacterias (glucolípidos) o levaduras (mananos), a proteínas (albúmina, lipoproteína, complemento, etc.) principalmente a la proteína ligante de lipopolisacáridos LPB, sintetizada en el hígado<sup>(21)</sup>; este complejo LPS-LPB entra en contacto con el monocito (nivel sanguíneo) o macrófago (nivel tisular) y producen su activación celular; todo esto está mediado por el receptor CD-14, la cual manda una señal a través de las proteínas transmembrana TLR-4 (Gram negativos) o TLR-2 (Gram positivos) para la activación del NFK B y proteínquinasas que sirve para la transcripción de FNT  $\alpha$  e IL-1 que son responsables de la fisiopatología del estado séptico<sup>(26)</sup> y además son los responsables de <sup>(9)</sup>:

1. Regulación de la temperatura (fiebre o hipotermia)
2. Resistencia y permeabilidad vascular
3. Función cardíaca (inotropismo)
4. Médula ósea (producción de leucocitos)
5. Producción de enzimas

#### **Fase pro-inflamatoria:**

Las citocinas pro inflamatorias más importantes como el IFN Y IL-1 van a provocar una cascada de amplificación y regulación de señales mediante la producción de más citosinas como por ejemplo la IL-8 que es sintetizada en los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares y se encarga de reclutar PMN, amplificando aún más la respuesta inflamatoria, además también dan lugar a la activación de las cascadas del complemento, coagulación, quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico.

#### **Fase anti-inflamatoria:**

De manera concomitante con los estímulos inflamatorios se producen también sustancias anti-citosinas como glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de IL-1 (IL-1-1ra), y los receptores solubles de citosinas y endotoxinas <sup>(9)</sup>.

Además también existen citosinas anti inflamatorias como IL-4, IL-10, factor de crecimiento transformador B; que actúan disminuyendo la síntesis de FNT Y IL-1 en respuesta a las endotoxinas o detonadores celulares. Que producen un estado de inmunosupresión, sobre todo los linfocito CD4 (Th-2) son los productores de estas citosinas anti-inflamatorias y los TH1 son los productores de citosinas inflamatorias, no se sabe con certeza cuando son estimuladas las células CD4 Th-1 o Th-2 pero

se cree que depende de la cantidad de inóculo, el microorganismo, y el sitio de la infección <sup>(9)</sup>.

Por estas razones las manifestaciones clínicas de la sepsis son tan variadas dependiendo que la respuesta inflamatoria tome un camino u otro.

Las manifestaciones clínicas más graves constituirían la hipoxia de diferentes órganos pudiendo causar daño y secuelas irreversibles hasta la muerte.

Se puede observar hipoxia de los tejidos, por tres mecanismos fisiopatológicos <sup>(9)</sup> <sup>(23)</sup>:

1. Falla macro circulatoria: marcadores indirectos son la presión arterial media, gasto cardíaco y saturación venosa central de oxígeno.
2. Falla micro circulatoria: distribución anómala del flujo (shunt), se describe como causa de hipoxia celular a pesar de la normalización de los parámetros hemodinámicos.
3. Falla mitocondrial: se produce por desacoplamiento de los sistemas de producción energética celular (fosforilación oxidativa). Numerosos mecanismos están involucrados en el daño mitocondrial:
  - Inhibición o daño directo de las mitocondrias por mediadores inflamatorios y depleción de los sistemas de defensa antioxidante como el glutatión.
  - Cambios en la actividad hormonal.
  - Regulación de proteínas en las que existe una “downregulation” de los genes que codifican proteínas mitocondriales, lo cual llevaría a una disminución en la producción de energía <sup>(23)</sup>.

Las similitudes entre la sepsis infantil y adulta radican en dos pilares fundamentales<sup>(23)</sup>.

1. Por cada hora transcurrida en no tener un diagnóstico y tratamiento oportuno aumenta un 40% la mortalidad; la hipotensión arterial aumenta en un 4,4% la mortalidad, el retardo del llenado capilar un 7,6% y juntas aumentan un 27% la mortalidad.
2. Kumar y colaboradores refieren que una disminución de la sobrevida en un 7,6% por cada hora de retardo de antibiótico terapia.
3. La inmunosupresión (apagar la respuesta inflamatoria), después de la resucitación inicial aumenta la susceptibilidad a infecciones.

Las diferencias entre la sepsis infantil y adulta son<sup>(23)</sup>.

En la edad adulta el patrón hemodinámico es un estado hiperdinámico con parálisis vasomotora; la disfunción miocárdica es compensada por dos mecanismos: taquicardia sinusal y la dilatación ventricular<sup>(23)</sup>.

En los niños se produce una hipovolemia grave con una disminución del volumen eyectivo, por lo cual responde bien a la resucitación con líquidos. Además el gasto cardíaco disminuye dándonos como resultado un hipotensión y aumento de la resistencia vascular, la misma que no explica que la disminución de la cantidad de oxígeno al tejido es debido a su disminuida disponibilidad y no a su bajo consumo<sup>(23)</sup>. Llamada también SS frío.

En los pacientes pediátricos presentan una limitada reserva cardíaca que se traduce en la disminución del gasto cardíaco y vasoconstricción; por lo cual la hipotensión es un signo tardío de shock<sup>(23)</sup>.

En la etapa neonatal los cambios son menos caracterizados debido a la transición de la etapa fetal a la neonatal, sin embargo recordamos que los neonatos tienen el sistema inmune innato inmaduro al momento de nacer por lo tanto son más vulnerables a las infecciones y aún más los neonatos con factores de riesgo para desarrollar sepsis. Por esta razón en varios estudios se ha visto la necesidad de investigar maneras para que el sistema inmune neonatal inmaduro pueda ser más efectivo frente a las infecciones <sup>(23)</sup>.

Lo que se busca con estos estudios de investigación es corregir la neutropenia que presentan estos neonatos al comienzo de la enfermedad y de esta manera se pudiera obtener un sistema inmune más eficiente, para esto se han probado varios factores de crecimiento hematopoyéticos como el factor estimulante de colonias de granulocitos G-CSF Y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos GM-CSF, ya que como habíamos visto antes las primeras células en entrar en contacto con los microorganismos patógenos productores de sepsis son las células del sistema retículo endotelial o monocito-macrófago, y son muy importantes como primera línea de defensa, varios estudios utilizaron los dos factores de crecimiento inclusive como profilaxis en neonatos con muy bajo peso al nacer, los resultados que se obtuvieron fueron que la G-CSF fue más eficaz para el aumento de los neutrófilos que la GM-CSF y además retrasa el proceso de la apoptosis, en dichos ensayos algunos llegaban a la conclusión de que si era eficaz el empleo de estos factores de crecimiento, sin embargo otros no conseguían los mismos resultados, tanto así que no hubo resultados concluyentes reuniendo todos los ensayos en que se utilizó dichos factores <sup>(24)</sup>.

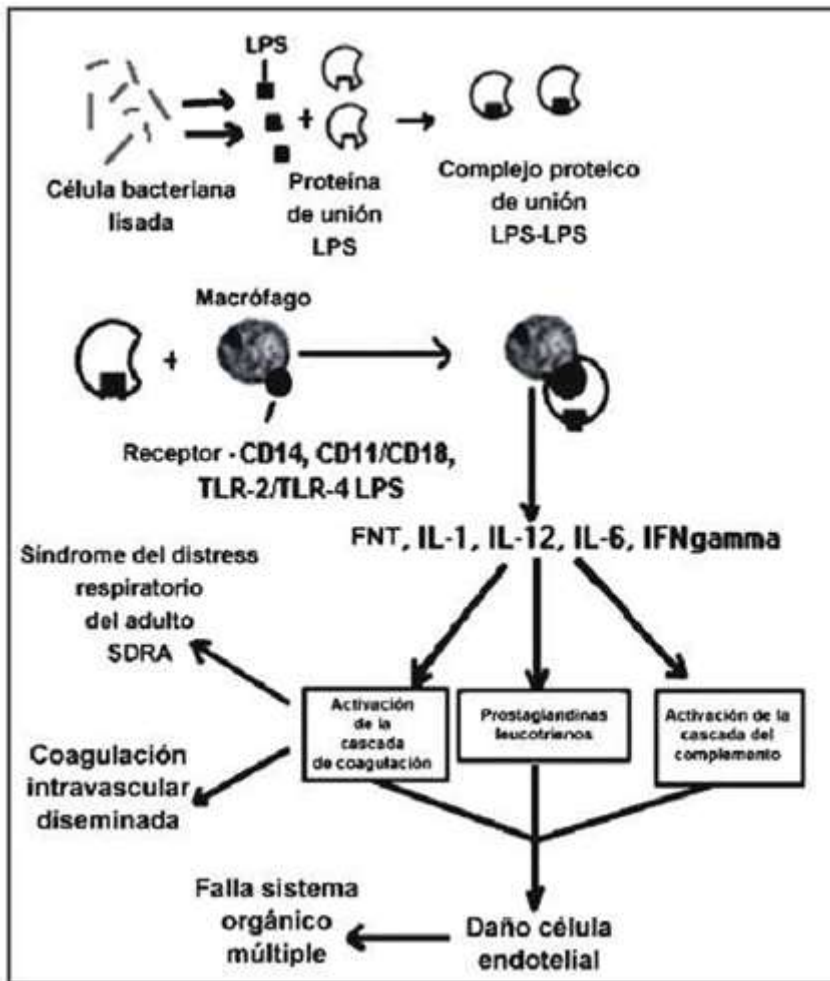
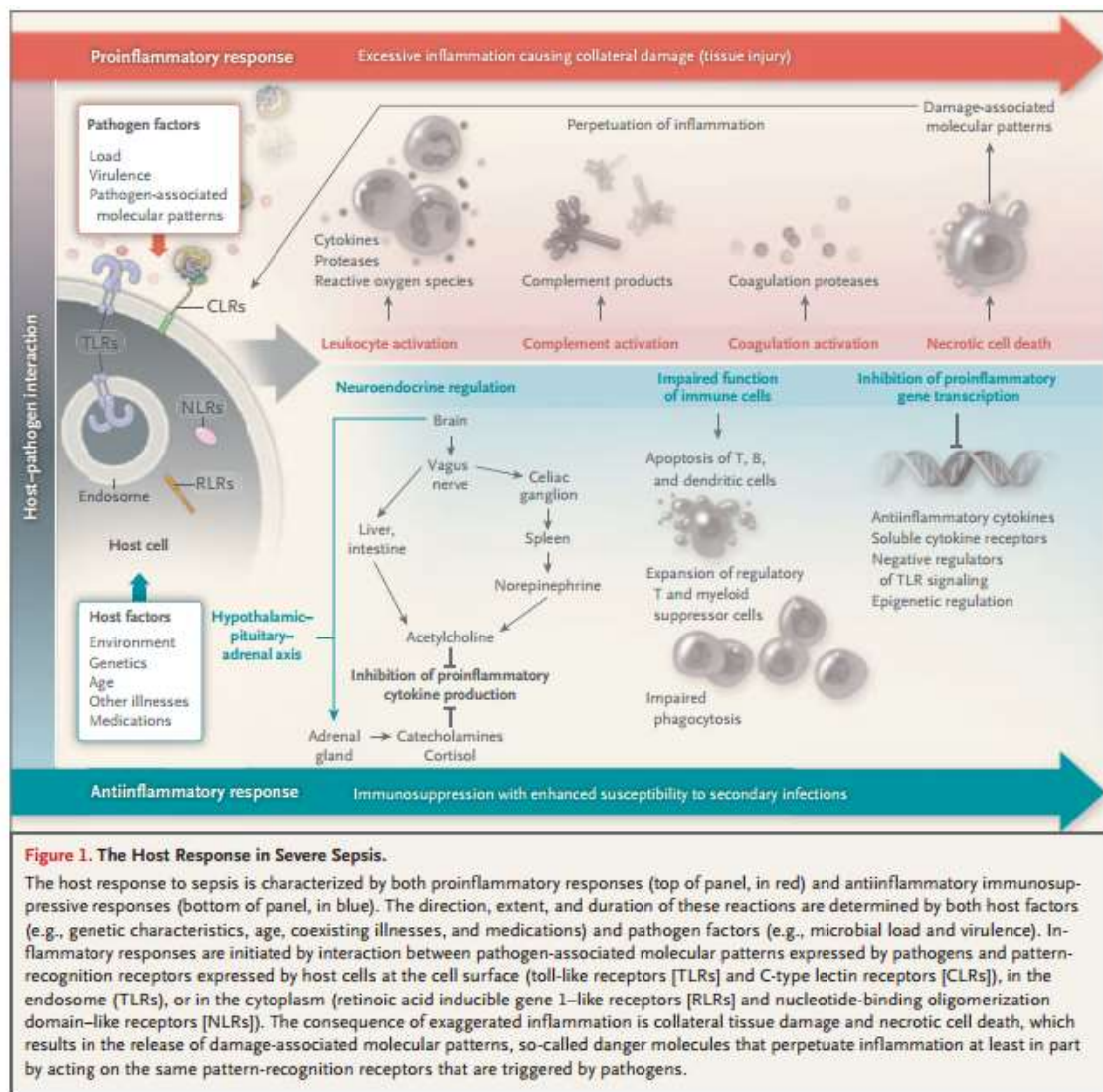


Gráfico 1. Síntesis de la fisiopatología de la sepsis. Ref. (25)



**Figure 1. The Host Response in Severe Sepsis.**

The host response to sepsis is characterized by both proinflammatory responses (top of panel, in red) and antiinflammatory immunosuppressive responses (bottom of panel, in blue). The direction, extent, and duration of these reactions are determined by both host factors (e.g., genetic characteristics, age, coexisting illnesses, and medications) and pathogen factors (e.g., microbial load and virulence). Inflammatory responses are initiated by interaction between pathogen-associated molecular patterns expressed by pathogens and pattern-recognition receptors expressed by host cells at the cell surface (toll-like receptors [TLRs] and C-type lectin receptors [CLRs]), in the endosome (TLRs), or in the cytoplasm (retinoic acid inducible gene 1-like receptors [RLRs] and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors [NLRs]). The consequence of exaggerated inflammation is collateral tissue damage and necrotic cell death, which results in the release of damage-associated molecular patterns, so-called danger molecules that perpetuate inflammation at least in part by acting on the same pattern-recognition receptors that are triggered by pathogens.

**Gráfico 2. Fisiopatología de la sepsis.** Tomado de: The New England Journal of Medicine, autores: Angus, Derek. M.D., M.P.H., Van der Poll Tom, M.D., Ph.D., Severe Sepsis and Septic Shock, Ref. (26)

### **2.1.7 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de sepsis se apoya en tres aspectos fundamentales:

1. Anamnesis.
2. Examen físico.
3. Exámenes complementarios.

#### **2.1.7.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Las manifestaciones clínicas no son muy específicas y el diagnóstico diferencial muy amplio. Algunos signos y síntomas de septicemia son muy sutiles o insidiosos, pero la sospecha por parte del facultativo es una de las principales ayudas para el diagnóstico de sepsis neonatal; entre las principales manifestaciones clínicas están <sup>(27)</sup>.

- Inestabilidad térmica (<36,5°->37°) la principal manifestación clínica es la hipotermia, la hipertermia se manifiesta más cuando hay agentes virales <sup>(6)</sup>.
- Problemas de alimentación: intolerancia a alimentos, vómito, diarrea, distensión abdominal con o sin asas intestinales visibles, íleo adinámico, cambio de las características del residuo gástrico <sup>(6) (27)</sup>.
- Piel: cianosis, palidez, petequias, exantema, escleroderma o ictericia.
- Respiratorios: taquipnea, hipo ventilación, apnea, requerimientos aumentados de oxígeno/ventilación <sup>(6) (27)</sup>.
- Metabólico: hipo o hiperglicemia y acidosis metabólica <sup>(6) (27)</sup>.

- Neurológicos: letargia, estupor, coma, fontanela abombada, convulsiones, signos neurológicos focalizados, cambios de comportamiento: letargia, irritabilidad o cambio de tono <sup>(6)</sup> <sup>(27)</sup>.
- Renal: hematuria <sup>(6)</sup> <sup>(27)</sup>.
- Cardiovasculares: taquicardia, mala perfusión, choque <sup>(6)</sup> <sup>(27)</sup>.

<b>MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA SEPSIS NEONATAL.</b>				
<b>FASE DE ESTADO</b>			<b>FASE TARDIA</b>	
<b>Síntomas digestivos.</b>	<b>Síntomas neurológicos.</b>	<b>Síntomas respiratorios.</b>	<b>Síntomas cardiocirculatorios.</b>	<b>Síntomas hematológicos.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechazo de tomas.</li> <li>• Vómitos/diarrea</li> <li>• Distensión abdominal.</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Ictericia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apatía/irritabilidad</li> <li>• Hipotonía/hipertonía</li> <li>• Temblores/convulsiones</li> <li>• Fontanela tensa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quejido, aleteo, retracciones.</li> <li>• Respiración irregular</li> <li>• Taquipnea</li> <li>• Cianosis</li> <li>• Fases de apnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palidez, cianosis, moteado. (‘‘aspecto séptico’’)</li> <li>• Hipotermia, pulso débil.</li> <li>• Respiración irregular.</li> <li>• Relleno capilar lento.</li> <li>• Hipotensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictericia a bilirrubina mixta.</li> <li>• Hepatoesplenomegalia.</li> <li>• Palidez.</li> <li>• Purpura.</li> <li>• Hemorragias.</li> </ul>

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal. Tomado y modificado de la sociedad Española de Pediatría. Ref. (27)**

### 2.1.7.2 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

Ya que las manifestaciones clínicas son muy variables, el diagnóstico se basa también en exámenes complementarios sobre todo de laboratorio. Sin embargo no existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para iniciar el tratamiento antibiótico <sup>(7)</sup>.

Los siguientes son exámenes que sirven para la ayuda y sospecha diagnóstica de sepsis neonatal:

**Hemograma:** se realiza a todos los neonatos con riesgo de sepsis, dentro de los parámetros relevantes con los que contamos dentro de este examen están <sup>(7)</sup>:

- Recuento de leucocitos: es uno de los indicadores directos más útiles, leucopenia y leucocitosis constituyen indicadores de sepsis <sup>(7)</sup>.
- Conteo de leucocitos y neutrófilos absolutos: es uno de los indicadores de sepsis más sensibles, sobre todo la neutropenia  $>1750$  células x  $\text{mm}^3$  <sup>(27)</sup>.
- Relación de neutrófilos inmaduros cayados/ total de neutrófilos: (I/T)  $>0,2$ , han sido correlacionados con un riesgo mayor de infección bacteriana; un valor  $>0.8$  indica agotamiento de la reserva de neutrófilos en la médula ósea y es signo de mal pronóstico, con mortalidad de hasta un 90% <sup>(28)</sup>.
- Cambios en la morfología o degeneración como la vacuolización.
- Bacterias intracelulares.
- Inclusiones tóxicas.
- Plaquetas: (nº de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ ).

Se observa en el 60% de las sepsis, sobre todo cuando se trata de candidiasis invasiva <sup>(27)</sup>, en menor proporción por bacterias Gram negativas, virus y poca asociación con gérmenes Gram positivos. Se relaciona a una combinación de lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada, lo cual implica un incremento del consumo de plaquetas, así como, una respuesta limitada de su producción y de trombopoyetina, son un predictor de mal pronóstico <sup>(7)</sup>.

**Proteína C Reactiva (PCR):** La PCR es un reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1<sup>(44)</sup> <sup>(7)</sup>. La síntesis extra hepática se origina en neuronas, plaquetas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos <sup>(7)</sup>.

Su secreción se inicia luego de 8 a 12 horas <sup>(44)</sup> del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa <sup>(7)</sup>.

La proteína C reactiva tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP); para el seguimiento de terapia antimicrobiana debe combinarse con otros marcadores. Sin embargo, Wagle y col. realizaron conteos diarios de PCR en neonatos con peso <1000 g y menores de 27 semanas de gestación, donde se descubrió que los que presentaron sepsis por Gram negativos tuvieron PCR de 50 a 60 mg/L <sup>(7)</sup>.

Existen circunstancias en las se observa un aumento de PCR en ausencia de infección, como en casos de rotura prolongada de membranas (mayor o igual a 18 horas), fiebre materna intraparto, asfixia perinatal (puntuación del test de APGAR al primer minuto y a los cinco minutos menor o igual a 5), distrés respiratorio, diabetes

gestacional, hipertensión arterial inducida por la gestación, hemorragia intraventricular, neumotórax, cirugía, adicción materna a drogas y aspiración de meconio, entre otras <sup>(44)</sup>. Además se ha descrito una sutil elevación fisiológica de la misma en los recién nacidos sanos, por lo que es muy difícil definir los valores normales en los primeros días de vida, aunque, en general, se utiliza el mismo punto de corte a lo largo de la etapa neonatal (1 mg/dl) <sup>(44)</sup>.

En cuanto al tipo de parto, por vía vaginal se ha relacionado con 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 cual confirma que la PCR no atraviesa la barrera placentaria. Se recomienda solicitar PCR en los neonatos luego de las primeras 24 horas de nacido para evitar valores falsos positivos. Estos mismos niveles se correlacionan con el tipo de germen y su virulencia, puede ayudar a distinguir infección de contaminación <sup>(7)</sup>.

**Procalcitonina (PCT):** Es un propéptido de la hormona calcitonina constituido por 116 aminoácidos, desprovisto de actividad hormonal y de producción extra-tiroidea, que se eleva rápidamente en pacientes con infecciones bacterianas <sup>(20)</sup>; en individuos sanos se detectan valores <de 0.1 ng/ml <sup>(7)</sup>, entre  $0,033 \pm 0,003$  ng/ml ascendiendo levemente en infecciones virales, trauma o cirugía <sup>(20)</sup>, pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml <sup>(7)</sup>.

La PCT se encuentra elevada de manera fisiológica durante las primeras 48 horas de vida ya que el nacimiento la adaptación extrauterina y la colonización bacteriana intestinal estimulan una reacción de fase aguda con liberación de PCT, por lo que en RN normales las concentraciones de PCT llegan a valores pico a la 24 h de vida (1,0-2,5 ng/ml) alcanzando valores normales a las 72 horas <sup>(20)</sup>.

En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las tres horas del insulto infeccioso, su producción se lleva a cabo en el hígado y su procedencia es de células como macrófagos, monocitos, también células neuroendócrinas del pulmón y del intestino; su producción durante la infección es inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2 (IL 2) <sup>(7)</sup>.

Durante la inflamación de causa infecciosa, la PCT se eleva más rápidamente que la PCR, lo que la convierte en un predictor precoz de gravedad y mortalidad, sin embargo esto no se puede aplicar a neonatos ya que tienen un pico fisiológico en las primeras 48 horas <sup>(20)</sup>, motivo por el cual la especificidad no supera el 65% y tiene un pobre valor predictivo positivo <sup>(7)</sup>.

En la sepsis neonatal tardía o de origen nosocomial es importante la medición de PCT ya que varios estudios han determinado una alta sensibilidad y especificidad <sup>(7)</sup>.

**Interleucina 6 (IL-6):** Varias citoquinas pro inflamatorias, sobre todo los niveles plasmáticos de la IL-6 e IL-8, han mostrado correlación con el pronóstico y diagnóstico en diversos estudios efectuados en pacientes críticos <sup>(42)</sup>.

La IL-6 es una citoquina pro inflamatoria de 22 a 29 kDA producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos B y T; es un marcador de inflamación sistémica, liberada por estímulo del Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  e IL-1 <sup>(7)</sup>; este marcador no es específico para la infección bacteriana, ya que se puede encontrar elevada en diferentes circunstancias como: después de cirugía, con enfermedades autoinmunes, trasplantes e infecciones virales <sup>(43)</sup>.

La elevación de IL-6 es muy precoz, pudiendo cuantificarse a partir de la primera hora de infección, alcanzando el pico máximo de concentración a las 4-6 h y

rápidamente desciende, de manera que a partir de las 24-48 horas del inicio de la infección, los niveles de IL-6 disminuyen hasta ser indetectables, no existiendo diferencias entre neonatos sanos y enfermos en ese momento <sup>(44)</sup>.

Al comienzo de la infección posee una alta sensibilidad (89%) y un valor predictivo negativo de 91%, sin embargo, tiene una vida media muy corta y sus valores en sangre caen rápidamente luego de instaurado el tratamiento; a las 24 horas en muchos pacientes los valores en sangre son indetectables; la sensibilidad cae después de 24 y 48 horas (67% y 58% respectivamente) del comienzo de la sepsis <sup>(7)</sup>.

Además no se ha observado elevación fisiológica de IL-6, por lo que los niveles de esta citocina pueden ser valorados con independencia de la edad cronológica de los pacientes <sup>(44)</sup>. La influencia de la edad gestacional en los valores de la IL-6 es controvertido habiéndose encontrado varios resultados que se oponen <sup>(44)</sup>.

Lo recomendado sería utilizar estos marcadores de infección en conjunto incluso se ha visto que la asociación de dos o tres aumenta la sensibilidad y el VPN <sup>(44)</sup>.

**Hemocultivo:** La “prueba de oro” para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en pediatría y en especial en neonatología los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra. En ocasiones, el número de casos con alta sospecha de sepsis, pero con cultivos negativos, rebasa el número de casos probados. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica. Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es

aproximadamente de 30 a 40%, mientras que con 3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70 a 80%<sup>(7)</sup>.

**COMPORTAMIENTO EN LA SEPSIS DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA.**

<b>REACTANTE DE FASE AGUDA</b>	<b>TEJIDO</b>	<b>INICIO DE ELEVACIÓN</b>	<b>MESETA</b>	<b>DESCENSO</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>
<b>PCR</b> <sup>(31)</sup> .	Hígado	8-12 horas del inicio de la infección.	24-48h	48-72h	43-100%	41-92%
<b>IL-1</b> <sup>(33)</sup>	Monocitos, macrófago, células endoteliales fibroblastos.	2-4 horas	24 horas		60- 92,9%	87- 92,1%
<b>IL-6</b> <sup>(31)</sup> .	Monocitos, macrófagos , células endoteliales y fibroblastos.	A la primera hora de infección <sup>(21)</sup> .	4-6 horas	24-48 h	70 y 100%	65-100%
<b>FACTOR DE NECROSIS TUMORAL</b>	Macrófagos <sup>(40)</sup>	Dentro de la primera hora.	Semivida plasmática 3 horas <sup>(40)</sup> .	Después de 12 h de fallo multiorgánico <sup>(40)</sup> .	88% <sup>(40)</sup>	66.7% <sup>(40)</sup>
<b>PROCALCITONINA</b>	Células C de la glándula tiroides. <sup>(31)</sup>  Tejidos	Dentro de las primeras 2-6 horas. <sup>(32)</sup>	Semivida plasmática 25 - 30 horas <sup>(31)</sup> , <sup>(32)</sup> .	Hasta el inicio de su nueva producción. <sup>(31)</sup> .	96.77% <sup>(31), (33)</sup>	40% <sup>(31), (33)</sup>

	extra tiroideos, presumiblemente en células del sistema mononuclear fagocítico <sup>(31)</sup>					
<b>VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR</b>	Eritrocitos (proceso electroquímico reversible) <sup>(31)</sup>	Después de la primera hora encontrando valores mayores o iguales 15mm/h. <sup>(31)</sup>	Semi Vida plasmática 24 – 48 horas. <sup>(31)</sup>	-	5.2% <sup>(32)</sup>	82 – 97 % <sup>(32)</sup>

**Tabla 3. Comportamiento en la sepsis de los reactantes de fase aguda.** Tabla original realizada por: Naranjo Gabriela.

### **2.1.7.3 ESCALAS DE VALORACIÓN.**

A pesar del mayor conocimiento de la problemática del neonato febril y de los avances en el campo de los marcadores de infección y exámenes de laboratorio , debe asumirse que este tipo de pacientes son todavía los que con mayor frecuencia generan inquietud a la hora de su evaluación, tomando en cuenta lo variable que pueden ser sus manifestaciones clínicas. Por esta razón se ha recurrido a la búsqueda de parámetros objetivos capaces de identificar a los pacientes con Infección Bacteriana Grave (IBG) lo más pronto posible, por eso se han creado varias escalas clínicas y de laboratorio que intentan diagnosticar de forma rápida, oportuna y evitar tratamiento antibiótico innecesario.

Se han elaborado criterios de evaluación clínica que han sido validados para ser aplicados en niños febriles, entre ellos encontramos los Criterios de Rochester, así como también la escala de observación para los lactantes pequeños (YIOS) en sus siglas en inglés, las mismas que ayudarán de forma inicial pero no serán definitivas.

Al haber tantas escalas de valoración, tomaremos en cuenta dos de ellas debido a que en la revisión bibliográfica realizada se encontró que estas dos métodos diagnósticos tienen mayor certeza diagnóstica para el grupo etario (neonatos), las mismas serán: la nueva Escala clínica de Mendoza y la Escala Hematológica de Rodwell (actualmente utilizada en el HGOIA para el diagnóstico de sepsis neonatal); sin embargo detallaremos a continuación un poco de cada una de ellas para tener una idea global de las mismas:

- Los criterios de Rochester es una combinación de hallazgos de la historia clínica, examen físico, y de laboratorio para identificar grupos de bajo y de alto riesgo. Su uso fue durante mucho tiempo la piedra angular de muchos protocolos. La sensibilidad de la escala es del 92%, la especificidad: 54%, el valor predictivo positivo: 14%, valor predictivo negativo: 99,7% <sup>(15)</sup>.

La guía clínica propuesto por la Academia Americana de Pediatría en 1993 sugieren que neonato con fiebre, incluyendo aquellos con bajo riesgo categorizados por los criterios de Rochester deberían ser hospitalizados y realiza una evaluación para sepsis <sup>(35)</sup>.

- Escala de YIOS se utiliza en menores de tres meses y evalúa tres criterios: esfuerzo respiratorio, perfusión periférica y afecto, a los que se les asigna un puntaje de 1, 3 o 5. La importancia de la escala radica en su sensibilidad de 76% y su especificidad de 75% además de su (valor predictivo negativo) VPN de 96% <sup>(29)</sup>.

Sin embargo en los neonatos la sensibilidad y la especificidad es baja <sup>(29)</sup>.

- Escala hematológica de Rodwell: debido a que la sepsis neonatal tiene criterios clínicos poco específicos se encontró una herramienta útil, con una buena relación costo beneficio y simple de realizar que es la escala hematológica de sepsis neonatal, la misma cuenta con 7 parámetros hematológicos que predicen de forma fácil infección en recién nacidos; se realiza con una prueba rápida en sangre periférica.

Es una herramienta útil para el personal médico en la identificación de sepsis, además nos guía para no tener una exposición innecesaria de los lactantes a la terapia antibiótica <sup>(34)</sup>.

La escala se evalúa de la siguiente manera:

- Menos o igual a 2: sepsis improbable
- 3-4: sepsis probable
- Igual o mayor a 5: sepsis muy probable

Cada parámetro tiene un puntaje de 1, excepto si no se observan neutrófilos maduros es decir si se observan formas inmaduras, que asigna un puntaje de 2; los neutrófilos inmaduros son: cayados, bastoncillos, en banda o metamielocitos <sup>(34)</sup>.

- Recuento total de leucocitos (TLC) es de poca utilidad clínica en el diagnóstico de la infección neonatal debido a amplia variación en los valores por causas ya mencionadas anteriormente; la sensibilidad de TLC fue del 50%, una especificidad del 91%, con VPP 43% y VPN del 93% <sup>(36)</sup>.
- El recuento de polimorfo nucleares totales: tiene una sensibilidad de 92%, especificidad de 38%, VPP 17% , VPN 97%, con valores de corte de 500 -1.400 células / mm<sup>3</sup> (<72 horas de edad) y > 500 células / mm<sup>3</sup> (> 72 horas de edad) tuvieron sensibilidad de 83%, especificidad 09%, VPP 12% y VPN del 80%, un giro a la izquierda en el recuento diferencial de glóbulos blancos con un elevado recuento de neutrófilos

inmaduros (forma de banda) ha sido documentado en pacientes con infecciones bacterianas <sup>(36)</sup>.

- Relación I / T (relación neutrófilos inmaduros /neutrófilos totales) > 0.2 tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100%, 04%, 13% y 100% respectivamente <sup>(36)</sup>.
- Relación I / M (relación neutrófilos inmaduros / neutrófilos maduros) >0.3 tuvo una sensibilidad de 100%, especificidad 07%, VPP: 11%, VPN: 100% <sup>(36)</sup>.
- Recuento de neutrófilos inmaduros: se valora sobre un punto si el recuento es más de 1500/mm<sup>3</sup>, se encontró una sensibilidad de 83%, especificidad de 0.9%, VPP: 12% VPN: 80% <sup>(36)</sup>.
- Cambios degenerativos: como vacuolización, granulaciones tóxicas o cuerpos de Dohle, se encontró una sensibilidad de 68.4 %, especificidad de 66,6%, valor predictivo positivo de 66,6% y valor predictivo negativo de 40% <sup>(34)</sup>.
- Trombocitopenia: Los neonatos con sepsis desarrollan trombocitopenia, posiblemente debido a la coagulación intravascular diseminada (DIC) y los efectos dañinos de la endotoxina sobre las plaquetas; la sensibilidad de 60%, especificidad 82%, VPP 31% y VPN 94%. Este parámetro puede ser utilizado como un marcador temprano pero no específico para la sepsis <sup>(36)</sup>.

En un estudio hecho en 50 pacientes por Aparna Narasimha y M. L. Harendra Kumar en el 2010 se observó que: los ítems más sensibles fueron el recuento total de PMN (89.47%) seguido de recuento de PMN inmaduros (78.94%). Las pruebas más

específicas fueron: recuento total de leucocitos (91.66%) seguido de la relación entre PMN inmaduros / totales (75%) y conteo total de plaquetas (75%). El valor predictivo positivo fue alta para la relación PMN inmaduros /totales (88.88%), seguido por el recuento de plaquetas (85.71%) que era muy útil en los pacientes que realmente tenían sepsis. El valor predictivo negativo fue alto en los cambios degenerativos (40%), junto con la relación PMN I: T que indicaban que los niños no tenían ninguna evidencia de sepsis <sup>(34)</sup>.

Cuanto mayor sea la puntuación, mayor es la certeza sepsis. La mayoría de los recién nacidos con sepsis tuvieron puntuaciones > 4, y la sensibilidad del 100%, especificidad de 60%, PPV 26% y NPV 100% <sup>(36)</sup>.

De acuerdo con la cantidad de ítems tomados podemos definir lo siguiente:

- Más o igual a 2: S= 100%, E= 5%, VPP= 13%, VPN= 100%.
  - Más o igual a 3: S= 100%, E= 21%, VPP= 15%, VPN= 100%.
  - Más o igual a 4: S= 100%, E= 60%, VPP=26%, VPN= 100%.
  - Más o igual a 5: S= 75%, E= 87%, VPP= 5%, VPN= 96%.
  - Más o igual a 6: S= 17%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 90%.
- 
- La nueva escala de Mendoza fue realizada en Colombia, por el doctor Luis Alfonso Mendoza Tascón; la misma fue comparada con la escala de YIOS para el diagnóstico de sepsis neonatal y otras enfermedades que cursan con fiebre como meningitis, neumonía, diarrea, enterocolitis, infección de tejidos blandos y osteoarticular bacterianas para su validación <sup>(37)</sup>.

Los parámetros de la escala nacen de la investigación de los autores de la historia clínica y la clínica de dichas enfermedades, respaldadas con estudios de investigación científica <sup>(37)</sup>.

Los resultados de este estudio refuerzan el concepto de que aún en la actualidad la experiencia del examinador (una adecuada anamnesis —que incluya la búsqueda de factores de riesgo— y valoración clínica) son los pilares en que se basa la realización de un diagnóstico aproximado y el manejo adecuado del niño febril <sup>(37)</sup>.

La interpretación de la escala se mide con la sensibilidad y especificidad de cada uno de sus parámetros, las variables contenidas en la nueva escala clínica: antecedentes maternos, alteración de la temperatura, trastorno respiratorio, alteración cardiovascular y hemodinámica y alteración afectiva <sup>(37)</sup>.

- Con un ítem: S= 97.4% (IC 95% 91.0-100), E=46.3% (IC 95 38.7-54.0), VPP=28.0% (IC 95% 18.9-34.3), VPN=98.8% (IC 95% 95.8-100);
- Con dos ítem: S= 76.3% (IC 95% 61.5-91.1), E=83.0% (IC 95% 77.2-88.9), VPP=49.1% (IC 95% 35.5-62.8), VPN=94.2% (IC 95% 90.2-98.2);
- Con tres ítems: S=56.3% (IC 95% 38.1-72.4), E=96.0% (IC 95% 92.9-99.2), VPP=75.0% (IC 95% 57.2-92.8), VPN=90.9% (IC 95% 86.5-95.3);
- Con cuatro ítems: S=15.8% (IC 95% 2.9-28.7), E=99.4% (IC 95% 98.0-100), VPP=85.7% (IC 95% 52.6-100), VPN=84.6% (IC 95% 74.5-89.8)

Se contactó con el autor de la escala quien sugirió que el punto de corte más adecuado es de 2 o más ítems ya que los valores de sensibilidad y especificidad se asemejan, por lo cual la escala se interpreta de la siguiente manera:

- Menos de 2: sepsis improbable.
- Mayor o igual a 2: sepsis probable.

En el estudio realizado por este grupo de investigadores se comprobó que el rendimiento de la nueva escala fue superior a la de YIOS, ya que la sensibilidad de esta fue más baja, aunque con buena especificidad y valor predictivo negativo; el valor diagnóstico de la nueva escala de Mendoza fue de 93,5% (IC 95% 91.8-95.2) <sup>(37)</sup>.

### **2.1.8 TRATAMIENTO.**

#### **2.1.8.1 MEDIDAS GENERALES <sup>(6)</sup> <sup>(27)</sup>.**

- El tratamiento debe efectuarse en UCIN.
- Monitorización de constantes vitales (determinar cada 3 horas hasta que RN se estabilice <sup>(6)</sup>) y analíticas (BH, PCR, VSG, HTO capilar, SCORE de Sepsis y HEMOCULTIVO cada 72 h <sup>(6)</sup>) con el fin de detectar o prevenir complicaciones.
- NPO <sup>(27)</sup>, Si está indicada la alimentación, dar leche materna exclusiva por succión o por sonda oro gástrica <sup>(6)</sup>.
- Aspiraciones gástricas repetidas para evitar bronco aspiración.
- Aporte glúcido-proteico por vía parenteral.

- Tan pronto se tenga el resultado del(os) cultivo(s), se ajustará el tratamiento al germen específico. Por lo tanto, la rotación de antibióticos se realizará si es estrictamente necesario, cada 72 horas, de acuerdo a los resultados de cultivos, a resultados de exámenes y/o a la clínica del RN.
  
- Mantener:
  - Ambiente térmico neutro (temperatura axilar entre 36,5 y 37°C)
  - Monitoreo permanente de la saturación
  - Frecuencia cardíaca
  - Presión arterial
  - Temperatura
  - Equilibrio hidroelectrolítico.
  
- Realizar balance hídrico y densidad urinaria.
  
- Considerar las precauciones universales de bioseguridad.
  
- Seguimiento de alteraciones neurológicas, visuales y auditivas.
  
- Se espera que la recuperación tanto en la clínica como en los exámenes se normalice a las 72 horas con una adecuada terapéutica. Asegurar tratamiento antibiótico completo.

## **2.1.8.2 ANTIBIÓTICOTERAPIA.**

### **2.1.8.2.1 ETAPA PRENATAL:**

Se realizará profilaxis para la prevención de la transmisión vertical de sepsis neonatal por EGB, en los siguientes casos <sup>(38)</sup>:

1. Colonización vaginal o rectal por EGB en el cultivo durante las cinco semanas previas al parto.
2. EGB en orina durante la gestación, independientemente del cultivo vagino-rectal.
3. Antecedente de hijo previo con infección de EGB.
4. Todos los partos de menos de 37 semanas y que se desconozca el estado de colonización.
5. Todos los partos en los que exista RPM de >18h y en los que no se disponga del resultado del cultivo.
6. Todos los partos en los que exista fiebre intra parto, (38 °C o más) y en los que no se disponga del resultado del cultivo. En este caso debe sospecharse la presencia de corioamnionitis u otra infección maternal.
7. Mujeres a las que se ha realizado PCR para EGB y el resultado es positivo.

La profilaxis se realizará con los siguientes esquemas:

- Penicilina G IV: 5 millones UI IV al comienzo del parto y repetir 2.5 millones UI Cada cuatro horas hasta su finalización.

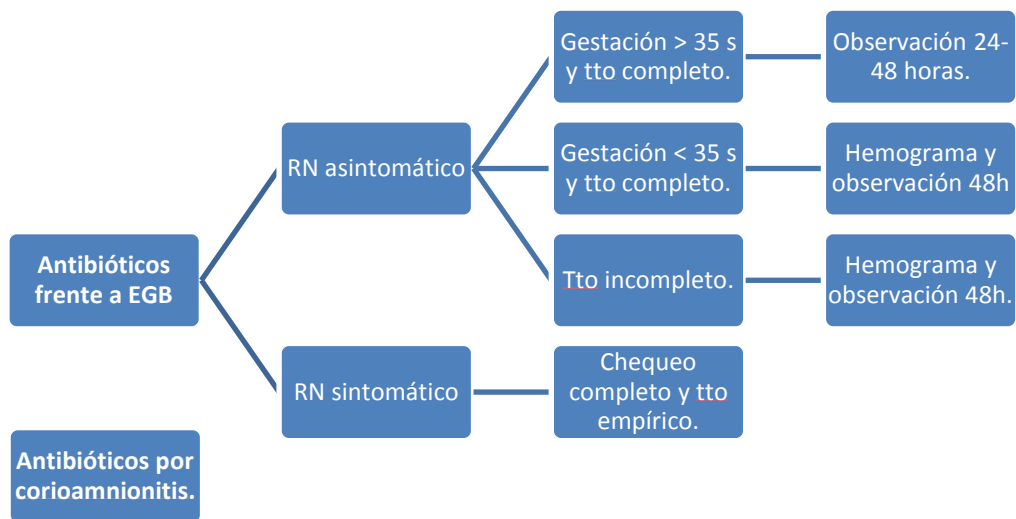
- Alternativa: ampicilina 2g IV al comienzo del parto y repetir 1g cada 4 horas hasta su finalización.
- En caso de alergia a betalactámicos: clindamicina 900 mg cada 8 horas IV o eritromicina 500mg cada 6 h VO hasta finalizar el parto.

#### **2.1.8.2.2 ETAPA POS NATAL:**

##### **2.1.8.2.2.1 TRATAMIENTO EMPÍRICO:**

Debe iniciarse inmediatamente luego de obtenerse las muestras para los cultivos bacteriológicos, teniendo en cuenta la flora presuntamente responsable y su susceptibilidad a los tratamientos antibióticos, luego del cual se administrara el antibiótico sensible para cada microorganismo encontrado en el cultivo más antibiograma<sup>(6)(27)</sup>.

En recién nacidos con sospecha de infección vertical por EGB se sigue diferentes pautas según la madre haya o no recibido terapia antibiótica en la etapa pre natal, se resume en el siguiente cuadro <sup>(6) (27)</sup>.



**Gráfico 3: Mapa conceptual de manejo de RN con riesgo de infección vertical por EGB** tomado y modificado. Ref. (27).

### **2.1.8.3 ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS SEGÚN EL MSP <sup>(6)</sup>.**

PRIMERA LÍNEA: Ampicilina + aminoglucósido

SEGUNDA LÍNEA: Oxacilina + aminoglucósido

TERCERA LÍNEA: Cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido.

CUARTA LÍNEA: Cefotaxima + aminoglucósido, meropenems + vancomicina.

### **2.1.8.4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO <sup>(6)</sup> <sup>(27)</sup>.**

- Síntomas y signos iniciales resueltos + cultivos negativos (2 – 3 días)
- Síntomas y signos severos + cultivo negativo ( 5 - 7 DÍAS)
- Cualquier síntoma, signo o factor de riesgo + cultivo positivo (7-10 DÍAS)(sangre, orina o material invasivo)
- Signos de meningitis = cultivo de LCR positivo (14 DÍAS)
- Meningitis por Gram negativos entéricos (>20 DÍAS)
- Neumonía precoz ( 7 DÍAS)
- Neumonía intrahospitalaria ( 14 DÍAS)

TABLA IV. ANTIBIÓTICOS MÁS FRECUENTES EN NEONATOLOGÍA (mg/kg/dosis)

Fármaco	Peso < 1.200 g	Peso 1.200-2.000 g		Peso > 2.000 g	
	0-4 semanas	0 - 7 días	> 7 días	0 - 7 días	> 7 días
PENICILINA G - Na*					
- Meningitis	50.000 U/12 h	50.000 U/12 h	50.000 U/8 h	50.000 U/8 h	50.000 U/6 h
- Sepsis	25.000 U/12 h	25.000/12 h	25.000 U/8 h	25.000 U/8 h	25.000 U/6 h
AMPICILINA*					
- Meningitis	50/12 h	50/12 h	50/8 h	50/8 h	50/6 h
- Sepsis	25/12 h	25/12 h	25/8 h	25/8 h	25/6 h
CLOXACILINA	25/12 h	25/12 h	25/8 h	25/8 h	25/6 h
MEZLOCILINA	75/12 h	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/8 h
CEFAZOLINA	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/12 h	0/8 h
CEFALOTINA	20/12 h	20/12 h	20/8 h	20/8 h	20/6 h
CARBENICILINA	100/12 h	100/12 h	100/8 h	100/8 h	100/6 h
PIPERACILINA	75/12 h	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/6 h
TICARCILINA	75/12 h	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/6 h
CEFOTAXIMA	50/12 h	50/12 h	50/8 h	50/12 h	50/8 h
CEFTAZIDIMA	50/12 h	50/12 h	50/8 h	50/8 h	50/8 h
CEFTRIAXONA	50/24 h	50/24 h	50/24 h	50/24 h	75/24 h
GENTAMICINA	2,5/18-24 h	2,5/12 h	2,5/8 h	2,5/12 h	2,5/8 h
TOBRAMICINA	2,5/18-24 h	2/12 h	2/8 h	2/12 h	2/8 h
AMIKACINA	7,5/12 h	7,5/12 h	7,5/8 h	10/12 h	10/8 h
NETILMICINA	2,5/18-24 h	2,5/12 h	2,5/8 h	2,5/12 h	2,5/8 h
VANCOMICINA	15/24 h	10/12 h	10/12 h	10/8 h	10/8 h
TEICOPLANINA	10/24 h	10/24 h	10/12 h	10/12 h	10/12 h
IMIPENEM	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/8 h
MEROPENEM	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/8 h	20/8 h
AZTREONAM	30/12 h	30/12 h	30/8 h	30/8 h	30/6 h
ERITROMICINA (o./i.v.)	10/12 h	10/12 h	10/8 h	10/12 h	10/8 h
CLINDAMICINA	5/12 h	5/12 h	5/8 h	5/8 h	5/6 h
METRONIDAZOL	7,5/48 h	7,5/24 h	7,5/12 h	7,5/12 h	15/12 h
COTRIMOXAZOL	5-25/48 h	5-25/48 h	5-25/24 h	5-25/48 h	5-25/24 h
ANFOTERICINA B**	0,20-1/24 h	0,25-1/24 h	0,25-1/24 h	0,25-1/24 h	0,25-1/24 h
ANF LIPOSOMAL***	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h
ANF LIPOIDEA***	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h
FLUCONAZOL	6/24 h	6/24 h	6/24 h	6/24 h	6/24 h

\* Algunos autores recomiendan el doble de la dosis en infecciones por EGB. \*\* Incrementos de dosis cada 2 días hasta alcanzar la dosis máxima. Perfundir en 6 horas. \*\*\* Incrementos de dosis cada 24 horas. Perfundir en 2 horas.

Tabla 4. Antibióticos más frecuentes en neonatología Ref. (27).

#### **2.1.8.5 CRITERIOS DE EGRESO Y ALTA <sup>(6)</sup>**

RN será dado de alta una vez que se cumplan las siguientes condiciones:

- Desaparición de síntomas,
- Screening de sepsis normal,
- Cultivos y exámenes complementarios normales,
- Al menos tres días de tratamiento antibiótico,
- Buena succión, con lactancia materna exclusiva, sin vía endovenosa por 24 horas.

## **CAPITULO III.**

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 DISEÑO.**

La presente investigación se trata de un estudio de validación de herramienta diagnóstica de tipo observacional que requiere de un diseño epidemiológico analítico longitudinal de casos y controles con cohorte histórica, aplicado a historias clínicas de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal ( un hemocultivo positivo) y sus controles los cuales no tendrían la enfermedad ( hemocultivos negativos).

La evaluación a cada historia clínica se realizó por una sola ocasión. Se tomaron datos sociodemográficos de relevancia, entre ellos: sexo, APGAR, edad gestacional por Capurro, edad materna, peso al nacer, tipo de terminación del embarazo y microorganismo más frecuente. Para evaluar el diagnóstico certero de sepsis se utilizaron las escalas Hematológica de Rodwell y la Escala de Mendoza. Para evitar sesgos con cada historia, uno de los autores aplicó la escala de Rodwell y el otro investigador aplicó la escala de Mendoza. De esta forma, los datos de un paciente obtenidos mediante la escala de Rodwell no influyeron en la aplicación de la escala de Mendoza.

#### **3.2 PROBLEMA.**

El presente trabajo pretende responder y aportar información en relación a la siguiente pregunta: ¿Tiene la Escala de Mendoza mejores capacidades métricas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo), que la Escala

Hematológica de Rodwell, utilizada diariamente en la Maternidad Isidro Ayora, para el diagnóstico de sepsis neonatal en el Servicio de Neonatología?

### **3.3 OBJETIVOS.**

#### **OBJETIVO PRINCIPAL.**

Determinar las propiedades métricas de las escalas de Rodwell y Mendoza aplicadas a neonatos con sepsis en el Servicio de Neonatología de la Maternidad Isidro Ayora.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Determinar la sensibilidad y especificidad de las escalas de Rodwell y Mendoza.
- Determinar el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de las escalas de Rodwell y Mendoza.

### **3.4 HIPÓTESIS.**

La nueva Escala de Mendoza tiene mejor capacidad métrica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) para el diagnóstico temprano de sepsis que la Escala Hematológica de Rodwell.

### 3.5 MUESTRA.

Se tomó un universo de 360 historias clínicas, de las cuales se seleccionó 102; 51 de ellas correspondió al grupo de casos (neonato con diagnóstico de sepsis más un hemocultivo positivo) y 51 al grupo control (neonato sin diagnóstico de sepsis más un hemocultivo negativo), sin distinción de sexo, que fueron elegidos de manera no aleatoria, atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora en los años 2013-2014.

#### 3.5.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula correspondiente para un estudio retrospectivo de casos y controles, de la siguiente manera:

$$n = \frac{2p^*q^*(z\alpha + z\beta)^2}{(p_1 - p_0)^2} \qquad p_1 = \frac{p_0 \times OR}{1 + p_0(OR - 1)} \qquad p^* = \frac{p_1 + p_0}{2}$$

Error alfa	$\underline{A}$	0,05
Nivel de confianza	$1-\underline{\alpha}$	0,95
Z de $(1-\underline{\alpha})$	$Z(1-\underline{\alpha})$	1,96
$\beta$ =error tipo II	$\beta$ =	0,20
$1-\beta$ = poder estadístico	$1-\beta$ =	0,80
Z de $(1-\beta)$	$Z(1-\beta)$	0,842
ODDS RATIO *	OR	11,60
$p_0$ = proporción de frecuencia de exposición*	$p_0$	0,02
$p_1$ = P1 ajustada	$p_1$	0,19
$p^*$ = P combinada	$P^*$	0,11
$q^*$ = q combinada	$q^*$	0,89
Tamaño de la muestra	$n$ =	50,52

**Tabla 5. Cálculo de la muestra correspondiente para un estudio retrospectivo de casos y controles.**

- \* OR= probabilidad de riesgo. (Tomado del servicio de epidemiología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, el día 19 de septiembre del 2014)
- \*  $p_0$ = prevalencia de sepsis. (Tomado del servicio de epidemiología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, el día 19 de septiembre del 2014)

### **3.5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

#### **Criterios de inclusión para casos.**

Neonatos atendidos en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora durante los años 2013-2014, con diagnóstico de alta de sepsis y con un hemocultivo positivo.

#### **Criterios de exclusión para casos.**

- Se excluirá aquellos neonatos que tengan comorbilidades que no desarrollen sepsis (ictericia, membrana hialina, peso elevado, etc.).
- Historias clínicas que no tengan los datos requeridos para completar las escalas de validación.

#### **Criterios de inclusión para controles.**

- Neonatos atendidos en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora durante los años 2013-2014, con diagnóstico de alta de niño sano y que tenga un hemocultivo negativo o neonato febril con infección bacteriana grave descartada (hemocultivo negativo) incluyendo sepsis, infección de vías urinarias, meningitis y neumonía.

#### **Criterios de exclusión para controles.**

- Historias clínicas que no tengan los datos requeridos para completar las escalas de validación.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADO	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
<b>NEONATO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producto de la concepción que nace vivo.</li> <li>• Se usa el término desde el nacimiento hasta los 28 días de vida</li> </ul>	Edad	0-28 días	Si / No	Nominal
<b>SEPSIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome clínico caracterizado por signos de infección sistémica acompañados por bacteriemia.</li> <li>• Se manifiesta en las cuatro primeras semanas de vida extrauterina.</li> <li>• No siempre es detectada desde su inicio.</li> <li>• La confirmación de la patología se determina por el aislamiento de bacterias y/o sus</li> </ul>	Infección	Hemocultivo	+/-	Nominal

	<p>productos en la sangre (por lo menos un hemocultivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• positivo) y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo.</li> </ul>					
<b>ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El score sepsis son varios procedimientos que se reportan como un test diagnóstico. Tiene como principio la realización del hemograma ya que es el análisis de laboratorio más requerido frente a la sospecha de sepsis neonatal, donde se miden algunos de sus parámetros agregando una puntuación que sumada será el reporte final del Score.</li> </ul>	Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contaje total de leucocitos.</li> <li>• Contaje total de neutrófilos.</li> <li>• Contaje de neutrófilos inmaduros.</li> <li>• Relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales. (I/T).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5000/mm<sup>3</sup></li> <li>• ≥ 25000/ mm<sup>3</sup> al nacimiento. ≥ 30000/ mm<sup>3</sup> a las 12 -24 horas de vida.</li> <li>• ≥ 21000/ mm<sup>3</sup> a partir de los 2 días de vida.</li> <li>• No se observa neutrófilos maduros.</li> <li>• &lt; 1500/mm<sup>3</sup> o &gt; 20000/mm<sup>3</sup></li> <li>• ≥ 1500/mm<sup>3</sup></li> </ul>	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>1</p>	Ordinal

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros. (I/M).</li> <li>• Cambios degenerativos en los neutrófilos.</li> <li>• Contaje total de plaquetas.</li> <li>• Puntuación del Score.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 0.2</math></li> <li>• <math>\geq 0,3</math></li> <li>• <math>\geq 3+</math> de vacuolización, granulaciones tóxicas o cuerpos de Dohle.</li> <li>• <math>\leq 150\ 00/\text{mm}^3</math></li> <li>• <math>&lt; 0 = 2</math> sepsis improbable.</li> <li>• <math>3 - 4</math> sepsis probable.</li> <li>• <math>= 0 &gt; 5</math> sepsis muy probable</li> </ul>	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	
--	--	--	--	---	-------------------------------------	--

<b>NUEVA ESCALA DE MENDOZA</b>	Escala Clínica para neonato febril con sepsis, meningitis, neumonía, diarrea, enterocolitis, infección de tejidos blandos y osteoarticular bacterianas. Que evalúa de forma práctica con conocimientos basados en la anamnesis del paciente así como su estado general evaluado en el examen físico.	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes maternos de riesgo para infección bacteriana.</li>   <li>• Temperatura.</li>   <li>• Patrón respiratorio alterado.</li>   <li>• Alteración cardiovascular y hemodinámica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruptura Prematura de Membranas &gt; ó = 18 horas.</li> <li>• Fiebre en el periodo perinatal</li> <li>• Corioamnionitis</li> <li>• IVU</li> <li>• Antecedente de Parto Prematuro.</li>   <li>• Mayor ó = 38.6° C</li> <li>• Persistente</li> <li>• Hipotermia</li>   <li>• Dificultada respiratoria de cualquier grado.</li> <li>• Taquipnea &gt; 60 respiraciones por minuto.</li> <li>• Apnea</li> <li>• Falla respiratoria.</li>   <li>• Taquicardia</li> <li>• Mala perfusión tisular</li> <li>• Livedo reticularis</li> <li>• Extremidades</li> </ul>	<p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">1</p>	Ordinal
--------------------------------	--	---------	---	--	--	---------

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno afectivo</li> <li>• Puntuación de la Escala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pálidas acrocianóticas.</li> <li>• Palidez generalizada o cianosis moteada.</li> <li>• Irritabilidad consolable o no</li> <li>• Niño quejumbroso con llanto débil.</li> <li>• Mayor a 2 ítems= alta probabilidad de sepsis</li> <li>• Menor a 2 ítems= baja probabilidad de sepsis.</li> </ul>	1	
--	--	--	---	---	---	--

**Tabla 6. Operacionalización de las variables.** Tabla creada por los Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

### **3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS.**

Investigación sin riesgo: por ser un estudio retrospectivo, en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Al tratarse de un estudio de una cohorte histórica donde la información se recolectara de historias clínicas, no hay intervención, garantizamos el absoluto anonimato de pacientes que pertenecieron a dicha cohorte.

### **3.8 MATERIALES.**

#### ***3.8.1 ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL.***

Escala hematológica de Rodwell: debido a que la sepsis neonatal tiene criterios clínicos poco específicos se encontró una herramienta útil, con una buena relación costo beneficio y simple de realizar que es la escala hematológica de sepsis neonatal, la misma cuenta con 7 parámetros hematológicos que predicen de forma fácil infección en recién nacidos; se realiza con una prueba rápida en sangre periférica.

Es una herramienta útil para el personal médico en la identificación de sepsis, además nos guía para evitar no tener una exposición innecesaria de los lactantes a la terapia antibiótica <sup>(36)</sup>.

La escala se evalúa de la siguiente manera:

- Menos o igual a 2: sepsis improbable
- 3-4: sepsis probable

- Igual o mayor a 5: sepsis muy probable

En un estudio hecho en 50 pacientes por Aparna Narasimha y M. L. Harendra Kumar en el 2010 se observó que: los ítems más sensibles fueron el recuento total de PMN (89.47%) seguido de recuento de PMN inmaduros (78.94%). Las pruebas más específicas fueron: recuento total de leucocitos (91.66%) seguido de la relación entre PMN inmaduros / totales (75%) y contaje total de plaquetas (75%). El valor predictivo positivo fue alta para la relación PMN inmaduros /totales (88.88%), seguido por el recuento de plaquetas (85.71%) que era muy útil en los pacientes que realmente tenían sepsis. El valor predictivo negativo fue alto en los cambios degenerativos (40%), junto con la relación PMN I: T que indicaban que los niños no tenían ninguna evidencia de sepsis <sup>(36)</sup>.

Cuanto mayor sea la puntuación, mayor es la certeza sepsis. La mayoría de los recién nacidos con sepsis tuvieron puntuaciones > 4, y la sensibilidad del 100%, especificidad de 60%, 26% PPV y NPV 100% <sup>(34)</sup>. ANEXO 1.

### **3.8.2 ESCALA CLÍNICA DE MENDOZA.**

La nueva escala de Mendoza fue realizada en Colombia, por el doctor Luis Alfonso Mendoza Tascón; la misma fue comparada con la escala de YIOS para el diagnóstico de sepsis neonatal y otras enfermedades que cursan con fiebre como meningitis, neumonía, diarrea, enterocolitis, infección de tejidos blandos y osteoarticular bacterianas para su validación <sup>(37)</sup>.

Los parámetros de la escala nacen de la investigación de los autores de la historia clínica y la clínica de dichas enfermedades, respaldadas con estudios de investigación científica <sup>(37)</sup>.

Los resultados de este estudio refuerzan el concepto de que aún en la actualidad la experiencia del examinador (una adecuada anamnesis — que incluya la búsqueda de factores de riesgo — y valoración clínica) son los pilares en que se basa la realización de un diagnóstico aproximado y el manejo adecuado del niño febril <sup>(10)</sup>.

La interpretación de la escala se mide con la sensibilidad y especificidad de cada uno de sus parámetros, las variables contenidas en la nueva escala clínica: antecedentes maternos, alteración de la temperatura, trastorno respiratorio, alteración cardiovascular y hemodinámica y alteración afectiva <sup>(10)</sup>.

- Con un ítem: S= 97.4% (IC 95% 91.0-100), E=46.3% (IC 95 38.7-54.0), VPP=28.0% (IC 95% 18.9-34.3), VPN=98.8% (IC 95% 95.8-100);
- Con dos ítem: S= 76.3% (IC 95% 61.5-91.1), E=83.0% (IC 95% 77.2-88.9), VPP=49.1% (IC 95% 35.5-62.8), VPN=94.2% (IC 95% 90.2-98.2);
- Con tres ítems: S=56.3% (IC 95% 38.1-72.4), E=96.0% (IC 95% 92.9-99.2), VPP=75.0% (IC 95% 57.2-92.8), VPN=90.9% (IC 95% 86.5-95.3);
- Con cuatro ítems: S=15.8% (IC 95% 2.9-28.7), E=99.4% (IC 95% 98.0-100), VPP=85.7% (IC 95% 52.6-100), VPN=84.6% (IC 95% 74.5-89.8)

Se contactó con el autor de la escala quien sugirió que el punto de corte más adecuado es de 2 o más ítems ya que los valores de sensibilidad y especificidad se asemejan, por lo cual la escala se interpreta de la siguiente manera:

- Menos de 2: sepsis improbable.
- Mayor o igual a 2: sepsis probable.

En el estudio realizado por este grupo de investigadores se comprobó que el rendimiento de la nueva escala fue superior a la de YIOS, ya que la sensibilidad de esta fue más baja, aunque con buena especificidad y valor predictivo negativo; el valor diagnóstico de la nueva escala de Mendoza fue de 93,5% (IC 95% 91.8-95.2) <sup>(37)</sup>.

ANEXO 2.

### **3.9 PLAN DE ANALISIS DE DATOS.**

Ya que este estudio es una validación de escalas diagnósticas, con el objetivo de verificar si son instrumentos válidos para la utilización en nuestro medio en el diagnóstico de sepsis; se deben utilizar para el análisis estadístico parámetros de valoración de las pruebas diagnósticas que son:

- Sensibilidad
- Especificidad
- Valor predictivo positivo
- Valor predictivo negativo
- Razón de probabilidad positiva.

- Razón de probabilidad negativa.

Los mismos que se expresan en porcentaje con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95%, excepto las razones de probabilidad.

### 3.9.1 CÁLCULO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD <sup>(39)</sup>.

La sensibilidad y la especificidad son las medidas tradicionales y básicas del valor diagnóstico de una prueba. Miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación a un criterio de referencia, que se considera la verdad.

Para su identificación se necesitara la aplicación de la tabla dos por dos <sup>(40)</sup>:

		Criterio de verdad		Total
		Enfermos	No enfermos	
Prueba diagnóstica	Positivos	a	b	a+b
	Negativos	c	d	c+d
	Total	a+c	b+d	a+b+c+d

**Tabla 7: Tabla 2 x2.**

Dónde:

a = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

b = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

c = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

d = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

Puede apreciarse que cada celda de la tabla refleja una característica que también suele calificarse de la siguiente manera:

a = Verdaderos positivos (VP)

b = Falsos positivos (FP)

c = Falsos negativos (FN)

d = Verdaderos negativos (VN)

Con estos términos, la tabla puede expresarse así:

$$\textit{Sensibilidad} = \frac{\textit{Verdaderos positivos}}{\textit{Total de enfermos}} = \frac{\textit{VP}}{\textit{VP} + \textit{FN}} = \frac{\textit{a}}{\textit{a} + \textit{c}}$$

$$\textit{Especificidad} = \frac{\textit{Verdaderos negativos}}{\textit{Total de no enfermos}} = \frac{\textit{VN}}{\textit{VN} + \textit{FP}} = \frac{\textit{d}}{\textit{b} + \textit{d}}$$

### 3.9.2 CÁLCULO DE VALOR PREDICTIVO <sup>(39)</sup>.

A pesar de que la sensibilidad (S) y la especificidad (E) se consideran las características operacionales fundamentales de una prueba diagnóstica, en la práctica su capacidad de cuantificación de la incertidumbre médica es limitada.

Al profesional de la salud le interesa probabilidad de que un individuo para el que se haya obtenido un resultado positivo, sea efectivamente un enfermo; y lo contrario, conocer la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo esté efectivamente libre de la enfermedad.

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de positivos}} = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de negativos}} = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{d}{c + d}$$

### **3.9.3 RAZÓN DE PROBABILIDAD <sup>(40)</sup>.**

La razón de probabilidad nos indica cuánto más probable es un resultado determinado de una prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad dada, comparado con un paciente sin la enfermedad o evento de interés. Es importante para el clínico ya que nos indicará cómo el resultado de una prueba hará cambiar la probabilidad pre-teste a la probabilidad pos-test de la enfermedad.

Razón de probabilidad positiva: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos.

Razón de probabilidad negativa: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.

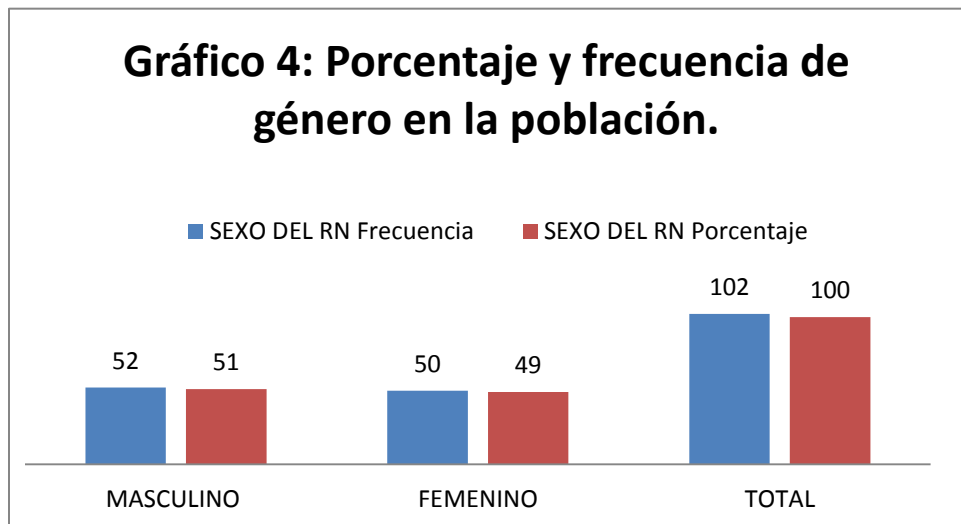
Para el cálculo y limpieza de los datos obtenidos se construyó una hoja matemática en Excel y posteriormente fueron analizados en el programa estadístico EPI DATA versión pública de la OMS.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.

La muestra final fue de 102 historias clínicas de neonatos (1 a 28 días de vida), del total de la población 51% (n=52) pertenecieron al sexo masculino y 49% (n=50) al sexo femenino; además se encontró que el sexo que predominó en los pacientes con sepsis fue el masculino con un 64.7% (n=33).

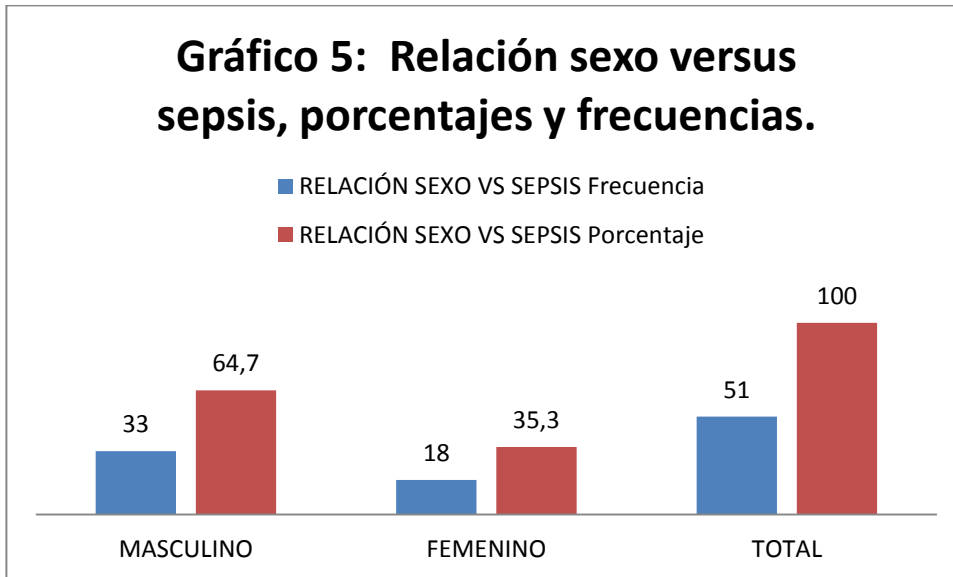


**Gráfico 4: Porcentaje y frecuencia de género en la población.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014



**Gráfico 5: Relación sexo versus sepsis, porcentajes y frecuencias.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

Se obtuvo las siguientes medias: de edad gestacional de 36 semanas +/- 4 semanas calculadas por Capurro, del peso al nacer fue de 2386 g +/- 951 g. y de la edad materna fue de 25 años +/- 7 años.

Además se encontró que en los casos con sepsis la edad gestacional más frecuente fue entre 38 a 41 semanas (recién nacido a término) con 47,1% (n=24), seguida de los prematuros moderados (32-37 semanas) con 43,2% (n=22).

Los recién nacidos con peso normal (2500-3500g), desarrollaron más sepsis con 49% (n=25), seguidos de los pesos bajos (<2500g) con 29,5% (n=15).

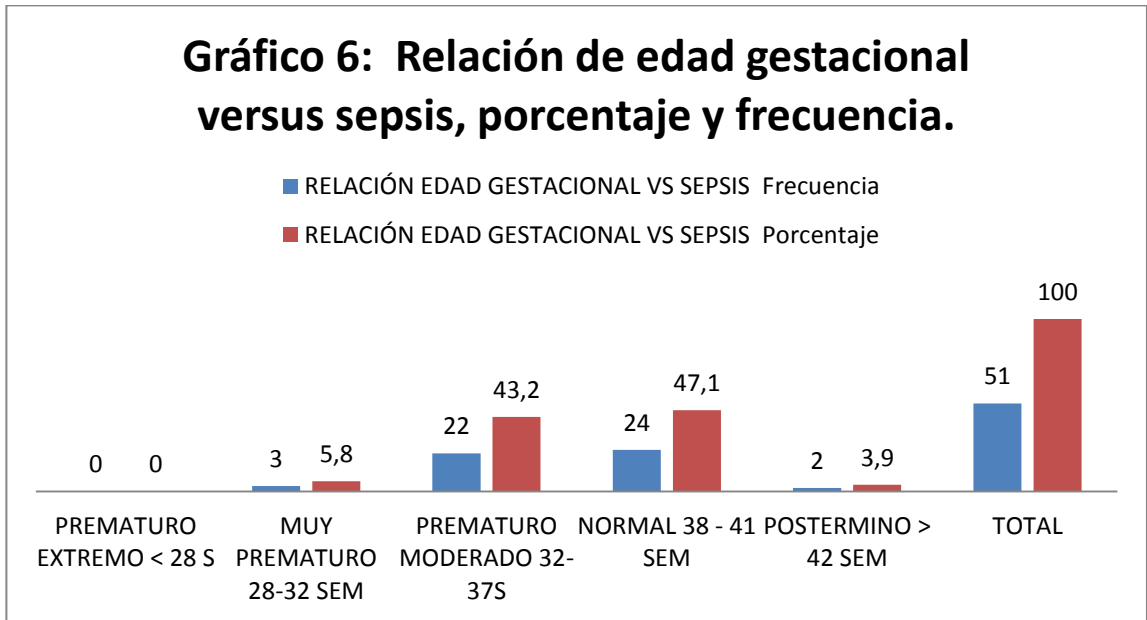
		<b>EDAD MATERNA</b>	<b>EDAD GESTACION AL</b>	<b>PESO</b>
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	102	102	102
	<b>Perdidos</b>	0	0	0
<b>Media</b>		25,02	35,859	2386,19
<b>Desv. típ.</b>		7,477	4,0725	951,469
<b>Mínimo</b>		14	23,5	713
<b>Máximo</b>		44	42,0	4615
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	19,00	33,100	1594,25
	<b>50</b>	23,50	36,300	2365,00
	<b>75</b>	29,00	39,500	3088,00

**Tabla 8: Características de la población**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

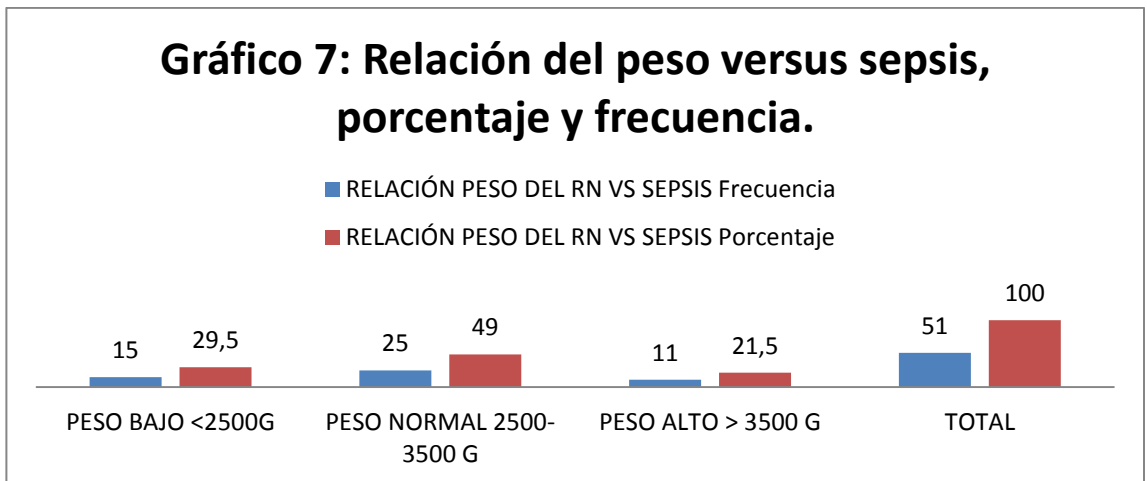


**Gráfico 6: Relación de edad gestacional versus sepsis, porcentaje y frecuencia.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014



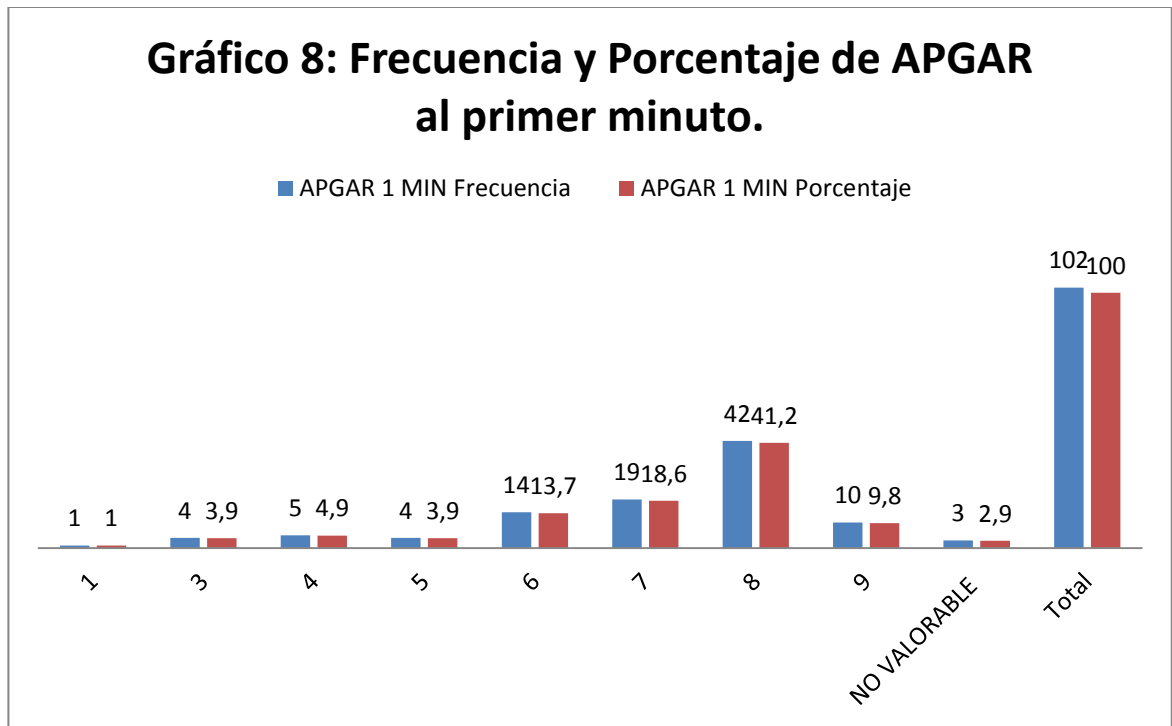
**Gráfico 7: Relación del peso versus sepsis, porcentaje y frecuencia.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013 - 2014

El APGAR obtenido con mayor frecuencia al primer minuto fue de 8 con un 41,2% (n=42) y al minuto 5 fue de 9 con un 62,7% (n=64).

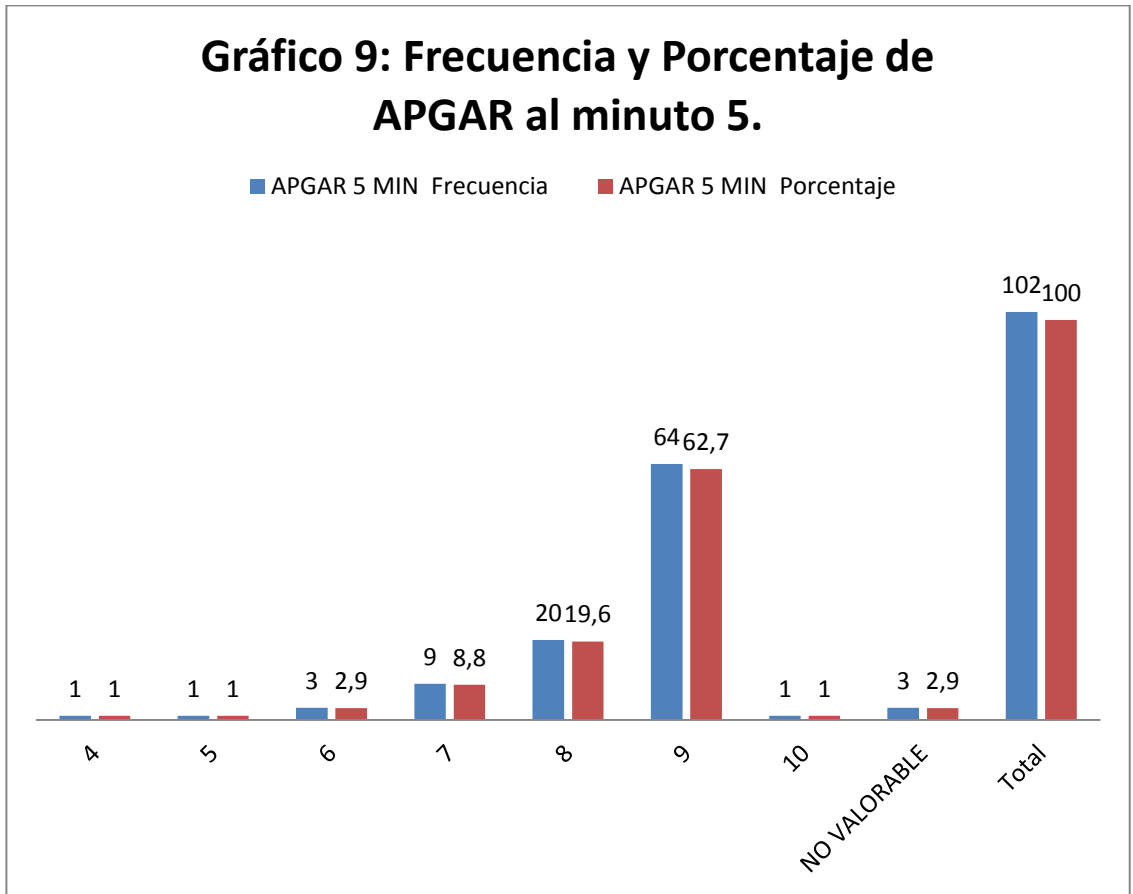


**Gráfico 8: Frecuencia y Porcentaje de APGAR al primer minuto.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014



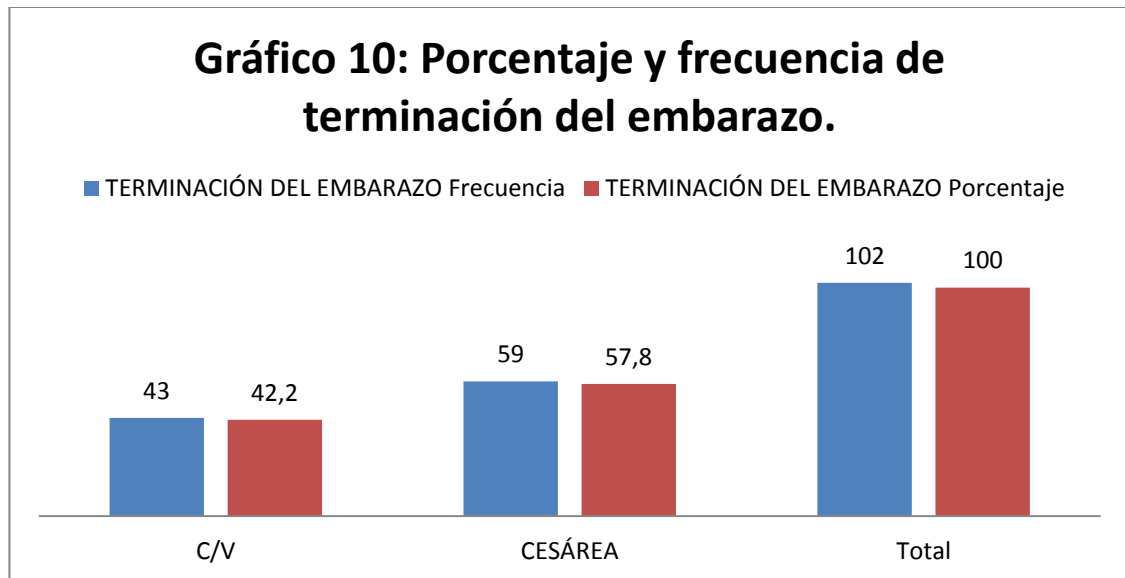
**Gráfico 9: Frecuencia y Porcentaje de APGAR al minuto 5.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

En cuanto a la terminación del embarazo hubo 57,8% (n=59) por cesárea y un 42,2% (n=43) por parto céfalo-vaginal.



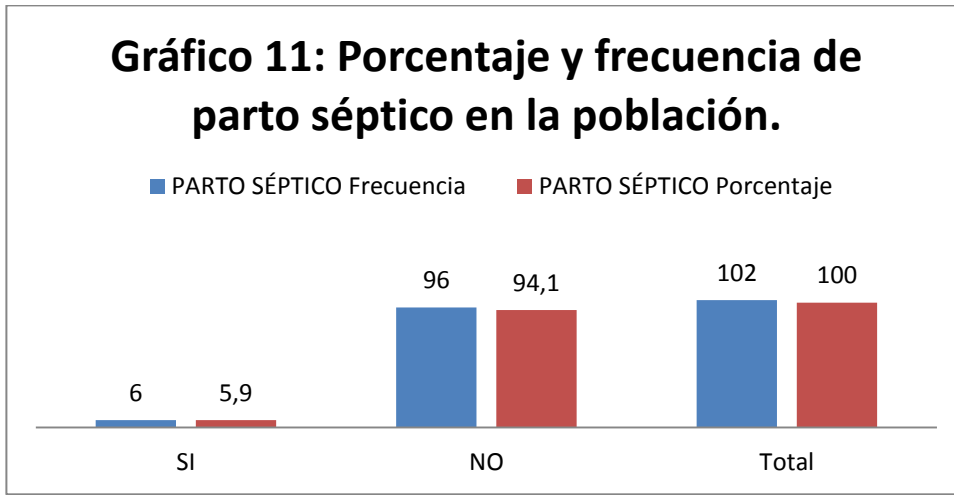
**Gráfico 10: Porcentaje y frecuencia de terminación del embarazo.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

Se obtuvo un 5,9% (n=6) de partos sépticos. El porcentaje de neonatos fallecidos fue de 2,9 % (n=3).

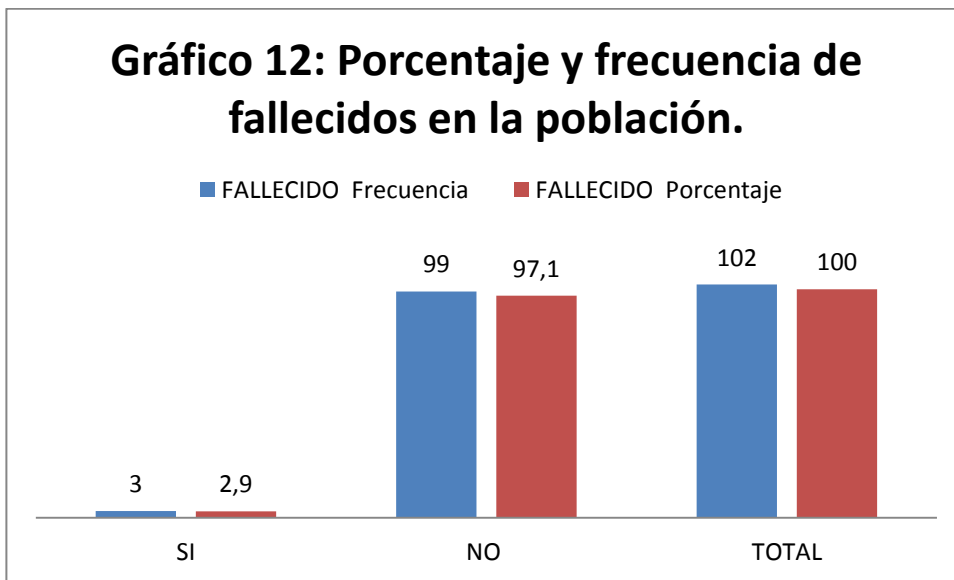


**Gráfico 11: Porcentaje y frecuencia de parto séptico en la población.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014



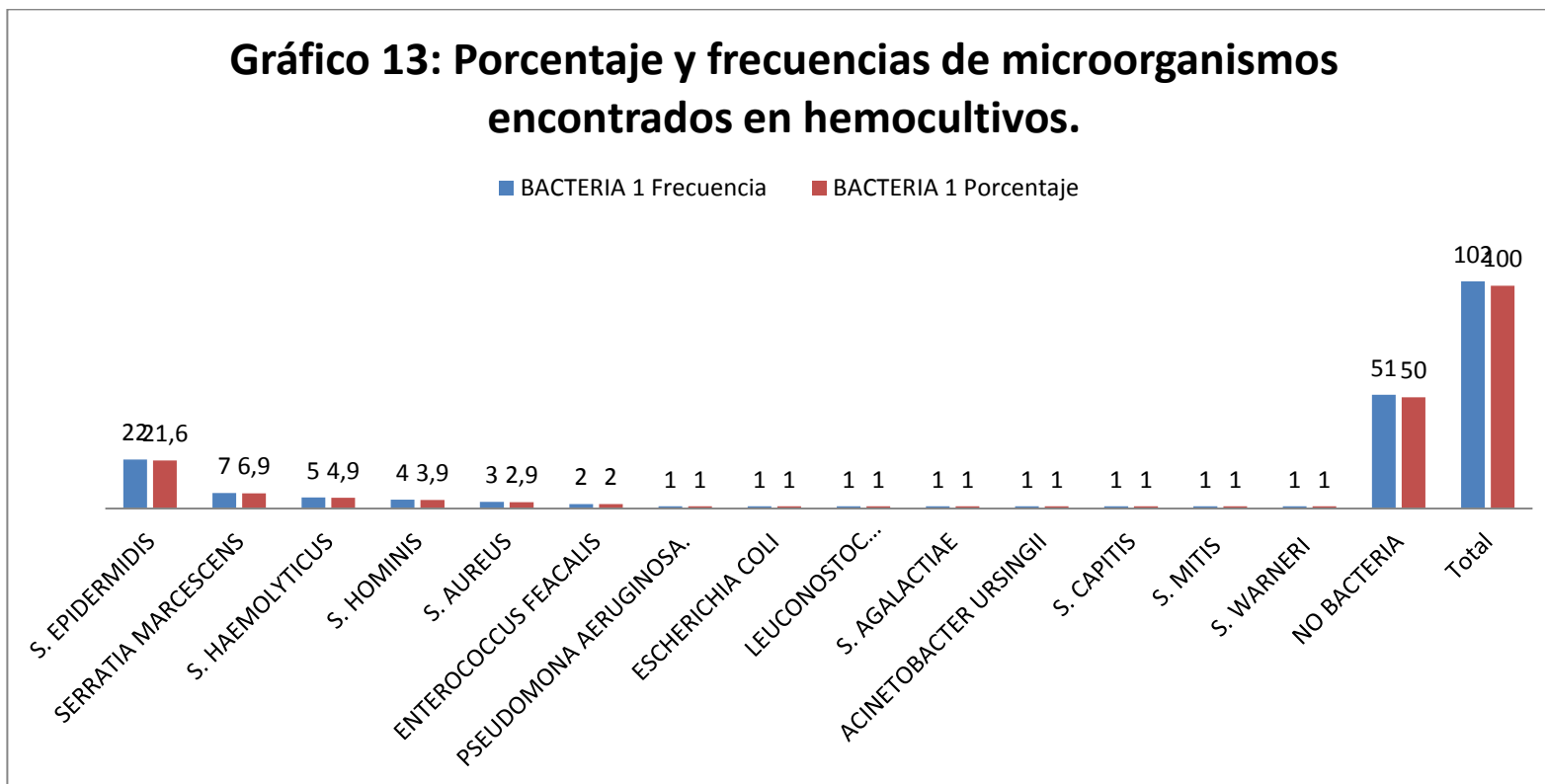
**Gráfico 12: Porcentaje y frecuencia de fallecidos en la población.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

En cuanto a los microorganismos encontrados en los hemocultivos de los pacientes se con sepsis se evidenció que la mayoría de fueron infecciones bacterianas sin embargo hubo un caso de coinfección por *Cándida spp*; dentro de las bacterias las tres bacterias más frecuente fueron: *Staphylococcus epidermidis* 21,6% (n=22), *Serratia marcescens* 6,9% (n=7), *Staphylococcus haemolyticus* 4,9% (n=5).



**Gráfico 13: Porcentaje y frecuencias de microorganismos encontrados en hemocultivos.**

Fuente: Base de datos

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

## **4.2 RESULTADOS DE LAS ESCALAS APLICADAS.**

### **4.2.1 ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL.**

Se realizó la tabla de 2x2 que incluye la escala estudiada frente al estándar de oro (hemocultivo), con un nivel de confianza del 95% y un Chi cuadrado de Mc. Neemar  $p < 0,000$ ..., se obtuvo que la sensibilidad fue de 3,92% (IC: 0,00-10,23), especificidad 100% (IC: 99,02-100), valor predictivo positivo 100 (IC: 75-100), valor predictivo negativo 51 (IC: 40,7-61,3).

Nivel de confianza: 95,0%

Prueba diagnóstica: Rodwell	Prueba de referencia: Hemocultivo		
	Positivos	Negativos	Total
Positivo	2	0	2
Negativo	49	51	100
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>102</b>

$\chi^2$ :Mc. Neemar p 0,000...

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	3,92	0,00	10,23
Especificidad (%)	100,00	99,02	100,00
Índice de validez (%)	51,96	41,77	62,15
Valor predictivo + (%)	100,00	75,00	100,00
Valor predictivo - (%)	51,00	40,70	61,30
Prevalencia (%)	50,00	39,81	60,19
Índice de Youden	0,04	-0,01	0,09
Razón de verosimilitud+	-	-	-
Razón de verosimilitud -	0,96	0,91	1,02

**Tabla 9: Propiedades métricas Escala de Rodwell**

Fuente: Base de datos

EPI DATA versión pública de la OMS.

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

#### **4.2.2 NUEVA ESCALA DE MENDOZA.**

Se realizó la tabla de 2x2 que incluye la escala estudiada frente al estándar de oro (hemocultivo), con un nivel de confianza del 95% y un Chi cuadrado de 2,632; grados libertad: 1; p 0,105, se obtuvo que la sensibilidad fue de 68% (IC: 54.91-82.34), especificidad 47% (IC: 32,38-61.64), valor predictivo positivo 56.45 (IC: 43.30-69.60), valor predictivo negativo 60% (IC: 43,57-76.43,3).

Nivel de confianza: 95,0%

Prueba diagnóstica: Mendoza	Prueba de referencia: Hemocultivo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	35	27	62
Negativo	16	24	40
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>102</b>

$\chi^2$ : 2,632; GL: 1; p 0,105

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	68,63	54,91	82,34
Especificidad (%)	47,06	32,38	61,74
Índice de validez (%)	57,84	47,77	67,92
Valor predictivo + (%)	56,45	43,30	69,60
Valor predictivo - (%)	60,00	43,57	76,43
Prevalencia (%)	50,00	39,81	60,19
Índice de Youden	0,16	-0,03	0,34
Razón de verosimilitud +	1,30	0,94	1,78
Razón de verosimilitud -	0,67	0,40	1,10

**Tabla 10: Propiedades métricas Escala de Mendoza**

Fuente: Base de datos

EPI DATA versión pública de la OMS.

Realizada por Naranjo Gabriela y Olazával Nuria.

Estudio Sepsis neonatal. HGOIA. Quito. 2013-2014

## CAPITULO V

### 5. DISCUSIÓN

Los datos sociodemográficos y clínicos obtenidos en el presente estudio son similares a los reportados <sup>(13, 14, 15, 16, 17, 19)</sup>. En nuestra población, la SN afectó más al sexo masculino que al femenino lo esperado de acuerdo a los datos epidemiológicos <sup>(16)</sup> y la edad gestacional por Capurro (media 36 semanas =prematurado moderado) entre casos y controles, sin embargo en los casos (hemocultivo positivo y diagnóstico de sepsis) hubo una frecuencia mayor de sepsis en recién nacidos a término estrechamente seguida de los prematuros moderados, encontrando una diferencia leve con los estudios revisados <sup>(15) (7)</sup>.

La media del peso entre casos y controles fue de pesos bajos (media=2386,19) sin embargo los recién nacidos que desarrollaron más sepsis fueron los pesos adecuados al nacer seguidos de los pesos bajos.

Deducimos que las diferencias encontradas en cuanto a edad gestacional y peso fueron debidas a diferentes factores de riesgo relacionados a la etapa perinatal y posnatal, para mencionar algunos: infecciones maternas no identificadas en la etapa perinatal, insuficientes controles prenatales, ruptura prematura de membranas, colonización de *Streptococo agalactiae*, estado socioeconómico bajo y tactos vaginales frecuentes, etc.

La mayor frecuencia del APGAR al primer minuto fue de 8 y al quinto minuto fue de 9, lo que demuestra que este factor de riesgo no fue muy influyente en nuestro grupo de estudio.

En cuanto a los microorganismos encontrados podemos observar que las bacterias Gram positivas fueron las más frecuentes, lo que va de acuerdo a los estudios revisados en países en vías de desarrollo <sup>(12)</sup> <sup>(7)</sup>, a pesar que la causa principal de sepsis es la colonización por Gram negativos. *Staphylococcus epidermidis* germen coagulasa negativo, comensal de la piel, según la bibliografía provoca el 50% de los casos de sepsis neonatal tardía <sup>(7)</sup>, se ha visto que su alta incidencia es provocada por el uso de dispositivos invasivos como: catéteres centrales, catéteres intravenosos, catéteres urinarios, además se ha asociado al bajo peso al nacer, prematurez y estancia hospitalaria prolongada. En cuanto al *Streptococcus agalactiae* siendo un factor de riesgo importante ya que es común la exposición del RN a la bacteria durante el parto (sepsis de inicio temprano) y por ser una causa de frecuente de muerte en los RN colonizados <sup>(14)</sup> <sup>(19)</sup>, es importante nombrarlo dentro de nuestro estudio ya que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 RN; nuestro estudio revela que solo 1 de 51 RN fue colonizado por esta bacteria.

En cuanto a las escalas diagnósticas revisadas en nuestro estudio, en la puntuación de la Escala Hematológica de Rodwell 100 historias clínicas (98%) tuvieron sepsis improbable (puntaje  $\leq 2$ ), solo 2 historias clínicas (2%) tuvieron sepsis probable (puntaje 3 - 4) y ninguna historia revisada tuvo sepsis muy probable, lo que demuestra que la sensibilidad de la escala estudiada es baja (3,9% encontrada en nuestro estudio); no se encuentran estudios que valoren las capacidades métricas de la escala global pero en los estudios revisados nos demuestra que más de 4 ítems tiene una S: 100% E: 60%, VPP: 26%, VPN: 100% <sup>(34)</sup><sup>(36)</sup>, en cuanto a la especificidad, al valor predictivo positivo en nuestro estudio se encontró que es mejor que en los estudios

reportados donde se toma como valor de referencia 4 ítems ( E: 100% y VPP:100% );el valor predictivo negativo se opone a los estudios encontrando un 51% en nuestro estudio (100% estudios); con lo cual nosotros deducimos que para nuestro estudio la escala es buena para detectar los verdaderos negativos o sea aquellos sujetos donde la prueba sale negativa y no tienen la enfermedad y que al salir la escala positiva hay una alta probabilidad que esta la capte por su alto valor predictivo positivo.

En la Escala Nueva de Mendoza 40 historias clínicas (39.2%) tuvieron sepsis improbable (puntaje 0-1), 62 historias clínicas (60.8%) tuvieron sepsis probable ( puntaje mayor o igual a 2), debemos añadir que en esta escala el valor p fue de 0.105 por lo cual los resultados no son significativos y todo es producto del azar. Los resultados que obtuvimos fueron: sensibilidad de la escala estudiada es baja (68.63% encontrada en nuestro estudio); no se encuentran estudios que valoren las capacidades métricas de la escala global pero en los estudios revisados nos demuestra que más o igual a 2 ítems tiene una S:76.3: % (IC 61.5 – 91.1), E:83 % (IC 77.2 – 88.9), VPP:49.1% (IC 35.5 – 62.8), VPN: 94.2%(IC 90.2-98.2)<sup>(37)</sup>, en cuanto a la especificidad, al valor predictivo positivo en nuestro estudio se encontró: ( E: 47.06%, VPP:56.45%, VPN:60%).

Finalmente, al examinar la validez, vemos que la escala Rodwell sí posee una capacidad discriminativa entre los grupos. Se observa que la escala de Rodwell capta a los verdaderos negativos y tiene un alta probabilidad de captar la enfermedad cuando la prueba es positiva, por lo cual debe seguir siendo usada en la maternidad en conjunto con otras herramientas como parte en el diagnóstico integral de sepsis.

La nueva escala de Mendoza al no encontrarse una asociación estadísticamente significativa debería ser objeto de otras investigaciones, con modelos prospectivos debido que al revisar información de historias clínicas no sabemos si el examinador obtuvo los datos correctos.

Existen algunas limitaciones de nuestro estudio. Primero, el número de pacientes de la muestra es relativamente pequeño, ya que la prevalencia de sepsis es baja. Segundo, al revisar información de historias clínicas, podemos deducir que la información recolectada depende de la experiencia del examinador, tercero: se deberían realizar estudios prospectivos y finalmente, no existen suficientes estudios que valoren estas escalas.

## CAPITULO VI

### 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

#### 6.1 CONCLUSIONES.

- La Escala Hematológica de Rodwell presenta una S: 3.92%, E: 100%, VPP: 100%, VPN: 51% estadísticamente significativo por su valor  $p= 0,00..$ , por lo tanto la importancia radica en que la prueba es una herramienta válida para el diagnóstico de sepsis ya que tiene capacidad de excluir a los pacientes que no tiene la enfermedad y además tiene una gran posibilidad de captar a pacientes con sepsis por su alto valor predictivo positivo.
- La nueva escala de Mendoza presenta una S: 68, 63%, E: 47,06%, VPP: 56,45%, VPN: 60% datos que no son estadísticamente significativos por su valor de  $p= 0,105$ , así demuestra que esta escala por sí sola no es herramienta válida para el diagnóstico de sepsis neonatal ya que el diagnostico de SN es una combinación de la clínica y laboratorio y confirmada, por lo menos un hemocultivo positivo.
- Al saber que la clínica en la sepsis neonatal no es específica la nueva Escala de Mendoza debería ser objeto de otros estudios prospectivos ya que es una herramienta que depende de la experiencia y conocimiento del examinador.

## 6.2 RECOMENDACIONES.

- Para el diagnóstico de SN se deberían utilizar varias herramientas diagnósticas tanto clínicas como de laboratorio ya que es una patología de difícil diagnóstico al tener varias presentaciones clínicas, muchas veces inespecíficas y los exámenes de laboratorio pueden tener varios resultados de acuerdo a las horas de vida.
- Capacitar al personal de salud de la HGOIA en el correcto uso (puntuación e interpretación), para que los resultados de dicha escala sean los correctos y así evitar que esta patología no sea diagnosticada ya que es una importante causa de morbi -mortalidad en neonatos.
- Realizar más estudios que validen las escalas antes mencionadas ya que son herramientas fáciles y útiles de usar.
- Realizar estudios que evidencien la causa y prevalencia de *Staphylococcus epidermidis* en la HGOIA, ya que como sabemos es una causa de sepsis de inicio tardío, entre sus causas están la introducción de catéteres y evitar iatrogenias.
- Realizar una historia clínica que contenga toda la información necesaria, ya que es un documento médico legal.

- Enfatizar en la educación materna para obtener controles prenatales adecuados y completos y así evitar factores de riesgo para sepsis neonatal.
- Enfatizar en las normas de asepsia y antisepsia a todo el personal de salud para el correcto manejo de los recién nacidos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1.- Hing León JR, Poutou Sánchez E, Valenzuela Rodríguez C, Urgellés Aguilar G, Ramírez, Álvarez G. Factores De Riesgo De La Sepsis Neonatal [Artículo En Línea]. MEDISAN 2006; 10(4). [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Sep. 10] [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10\\_04\\_06/san04406.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_04_06/san04406.htm)

2.- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Estadísticas Sociodemográficas, Principales Causas De Mortalidad Infantil, Ecuador 2010. Disponible En : [https://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0cciqfjab&url=http%3a%2f%2fwww.inec.gob.ec%2festadisticas\\_sociales%2fnac\\_def\\_2011%2f01\\_tabulados.xls&ei=uajkvjvsooeynqrjgjak&usq=afqjcne0cvodzmayeriwafunv\\_k\\_oc4v03q&sig2=a7cl\\_pcsbat21rvty-y6a](https://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0cciqfjab&url=http%3a%2f%2fwww.inec.gob.ec%2festadisticas_sociales%2fnac_def_2011%2f01_tabulados.xls&ei=uajkvjvsooeynqrjgjak&usq=afqjcne0cvodzmayeriwafunv_k_oc4v03q&sig2=a7cl_pcsbat21rvty-y6a)

3.- Espinoza Alejandra, Espino Salvador, Instituto Nacional De Perinatología Isidro Espinosa De Los Reyes, Factores De Riesgo Obstétricos Asociados A Sepsis Neonatal, Julio-Septiembre, 2011 Volumen 25, Número 3 Pg. 135-138, [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Nov 20] Disponible En: [http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0cbwqfjaa&url=http%3a%2f%2fwww.medigraphic.com%2fpdfs%2finper%2fip-2011%2fip113c.pdf&ei=jknvjmcmssznm8hfa&usq=afqjcng0howxw\\_da8h0l-wozc9xd6bleua](http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0cbwqfjaa&url=http%3a%2f%2fwww.medigraphic.com%2fpdfs%2finper%2fip-2011%2fip113c.pdf&ei=jknvjmcmssznm8hfa&usq=afqjcng0howxw_da8h0l-wozc9xd6bleua)

4.- Gil Antón, Salas Alonso, Documento De Consenso SECIP-SEUP Sobre Manejo De Sepsis Grave Y Shock Séptico En Pediatría, 2008, [Revista En La Internet]. [Citado 2014 sep. 10] Disponible En: [http://www.seup.org/pdf\\_public/pub/consenso\\_sepsis\\_shock.pdf](http://www.seup.org/pdf_public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf)

5.- Orfali José Luis Dr., Servicio De Neonatología, Hospital San José, Sepsis Neonatal Nuevas Estrategias Terapéuticas, Rev. Ped. Elec. [En Línea] 2004, Vol. 1, N° 1. ISSN 0718-0918, [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Nov 13] Disponible En: <http://www.revistapediatria.cl/vol1num1/pdf/sepsis.pdf>

6.- Albornoz Alex, Calderón Lilian, Torres Walter, Componente Normativo Neonatal, MSP Agosto 2008.Pg 110-122 [Citado 2014 Agosto 22] Disponible <http://www.prenatal.tv/lecturas/ecuador/3.%20componente%20normativo%20neonatal%20conasa.pdf>

7.- Bustamante Hernando, Coronel Wilfrido, Guerrero Carlos, Sepsis Neonatal, Revista De Enfermedades Infecciosas En Pediatría Vol. XXIII Núm. 90, 2009. [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Agosto 30] Disponible En <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>

8.- Ortiz García Francisco José, Fisiopatología Mitocondrial En La Sepsis Experimental: Papel Del Oxidnitricosintasa Mitocondrial Constitutiva Y La Melatonina, Editorial De La Universidad De Granada, 2012. [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Nov 12] Disponible En: <http://0-hera.ugr.es.adrastea.ugr.es/tesisugr/21523563.pdf>

9.- Briceño Indira MD, Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos, MEDICRIT Revista De Medicina Interna Y Medicina Crítica, Recibido El 14 De Abril De 2005. Aceptado El 30 De Julio De 2005. [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Nov 02] Disponible En: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/jornadas/3bsepsis.pdf>

10.- Coto Cotallo, Fernández Colomer, Ibáñez Fernández, López Sastre, Ramos Aparicio. Sepsis del Recién Nacido, Sociedad Española de Pediatría, 2008, disponible en : [http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0cboqfjaa&url=http%3a%2f%2fwww.aeped.es%2fsites%2fdefault%2ffiles%2fdocumentos%2f21\\_0.pdf&ei=9fbeu6enopdisasbnokada&usg=afqjcnhuhisaoi9bh-kznnsiooakqoqbrg&bvm=bv.72197243,d.cwc](http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0cboqfjaa&url=http%3a%2f%2fwww.aeped.es%2fsites%2fdefault%2ffiles%2fdocumentos%2f21_0.pdf&ei=9fbeu6enopdisasbnokada&usg=afqjcnhuhisaoi9bh-kznnsiooakqoqbrg&bvm=bv.72197243,d.cwc)

11.- Protocolo De Tratamiento Antimicrobiano Servicio de Neonatología - 2011 disponible en: [http://www.hvil.sld.cu/uploads/boletin\\_farmaco/Neonatolog%C3%ADa-%20Protocolo%20de%20tratamiento%20antimicrobiano.pdf](http://www.hvil.sld.cu/uploads/boletin_farmaco/Neonatolog%C3%ADa-%20Protocolo%20de%20tratamiento%20antimicrobiano.pdf)

12.- Cunnigan Douglas, Eyal Fabien, Gomella Tricia, Zenk Karin, Neonatología, 5ta edición, pg. 485-520

13.- Gutiérrez Muñoz Jetzamín, Gutiérrez Muñoz Victor Hugo, Rosas Barrietos Vicente, Factores de riesgo en sepsis neonatal en un Hospital de tercer nivel en la ciudad de México, Revista de Especialidades Medico Quirúrgicas, Vol. 10 numero 2 , mayo-agosto 2005. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47310204.pdf>

14.- González Miguel, Caraballo Marco, Guerrero Santiago, Montenegro Saúl, Sepsis Neonatal y Prematurez, Revista de Posgrado de V1a, Cátedra de medicina, agosto 2006, disponible en: [http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista160/6\\_160.pdf](http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista160/6_160.pdf)

15.- Figueroa Jesús, Ortiz Federico, Navarro Sujey, Perez Beatriz, Enfoque diagnóstico del lactante febril y la bacteriemia oculta, Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXII Núm. 85. Disponible en: [http://www.scp.com.co/precop/precop\\_files/modulo\\_6\\_vin\\_3/lactante\\_febril.pdf](http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_6_vin_3/lactante_febril.pdf)

16.- Ramírez Sandoval María de Lourdes Patricia, Macías Parra Mercedes, Lazcano Ramírez Federico. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. Salud pública México. [Revista en el internet]. 2007 Dec. [citado 2014 Agosto 10]; 49(6): 391-393. Disponible en:

[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342007000600004&](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000600004&)

17.- Nava Daniela, Escobar Vianey, Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término, Revista Mexicana de Pediatría, Vol. 76, Núm. 5 • Septiembre-Octubre 2009 disponible en : <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2009/sp095b.pdf>

18.- Castellanos Roberto, Aguilar María, ruptura prematura de membranas y su relación con sepsis neonatal temprana en recién nacidos de término, Revista Médica Postgrado UNAH, Vol. 6 , Agosto 2001. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2001/pdf/Vol6-2-2001-10.pdf>

19.- Pérez Santos MJ, Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy E, Prevención de la Sepsis Neonatal por Streptococcus agalactiae (EGB), UGC Laboratorio y Medicina Preventiva. Área de Gestión Sanitaria Serranía, Vol. 1, num. 1, año 2012

20.- Bustos B Raúl, Araneda C Heriberto. Procalcitonina Para El Diagnóstico De La Sepsis Tardía En Recién Nacidos De Muy Bajo Peso De Nacimiento. Rev. Chile. Infectología. [Revista En La Internet]. 2012 Oct [Citado 2014 Nov 22]: 511-516.

Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182012000600005](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000600005)

21.- Herbozo Nory, Mosquera Beceiro , Monzo Silvera, Oria de Rueda Salguero, Olivas López de Soria, Utilidad de un test rápido de interleuquina-6 sérico combinado con proteína C reactiva para predecir la sepsis en recién nacidos con sospecha de infección, Asociación Española de Pediatría, 2014. Disponible en: <http://analesdepediatria.org/es/utilidad-un-test-rapido-interleuquina6/articulo/S1695403309004664/>

22.- Valverde Torres Jakeline, Fundamentos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la sepsis en la población infantil, MEDISAN, 2011. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v15n8/san15811.pdf>

23.- Arriagada Daniela, Cruces Pablo, Díaz Franco, Donoso Alejandro, Shock Séptico En Pediatría li. Enfoque Actual En El Diagnóstico Y Tratamiento, Revista Chilena de Pediatría- Noviembre-Diciembre 2013. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v84n6/art03.pdf>

24.- Polin Richard A. Hematología, Inmunología y Enfermedades Infecciosas, preguntas y controversias en neonatología, paginas 74-83.

25.- Pérez G Jorge. Tratamiento no antimicrobiano de infecciones. Rev. Chile. infectol. [Revista en la Internet]. 2003 [citado 2014 Oct 14]; 20(Suppl 1): 87-91. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003020100015&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100015&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003020100015>.

26. - Angus, Derek. M.D., M.P.H., Van der Poll Tom, M.D, Ph.D., Severe Sepsis and Septic Shock, The New England Journal of Medicine, 2013, disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1208623>

27.- Coto Cotallo, Ibáñez Fernández, Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal, BOL PEDIATR 2006; 46(SUPL. 1): 125-134 disponible en: [http://www.sccalp.org/boletin/46\\_supl1/BolPediatr2006\\_46\\_supl1\\_125-134.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_125-134.pdf)

28.- Mazzini Cinthia, González David, Sepsis Neonatal, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Revista "Medicina" Vol.8 N°3. Año 2002. Disponible en: <https://www.mysciencework.com/publication/show/7031641/sepsis-neonatal>

29.-\_Arias J, Balibrea J. Utilización De Índices De Gravedad En La Sepsis, Cirugía Española Vol. 70, Diciembre 2001, Número 6, [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Oct 09] Disponible en: [http://www.aecirujanos.es/revisiones\\_cirurgia/2001/diciembre2.pdf](http://www.aecirujanos.es/revisiones_cirurgia/2001/diciembre2.pdf)

30.- Sánchez Valdivia Alfredo y Sánchez Padrón Alfredo, Marcadores humorales en la sepsis severa, Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias 2005; 4 (4): 217-228. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol4\\_4\\_05/mie09405.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol4_4_05/mie09405.pdf)

31.- Díaz García, Guevara Campuzano, Oujo Izcue, Marín Soria, M. Muñoz Pérez, Navarro Segarra, P. Oliver Sáez, N. del Río Barcenilla, G. Valcarcet Piedra, A. Buño Soto, A. Galán Ortega, Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, 2011. Disponible en: <http://laboriodeterapiaintensiva.blogspot.com/2013/03/procalcitonina-utilidad-y.html>

32.- Couderc, R. Mary, R. Y Veinberg, F., Marcadores de inflamación en pediatría, *Acta bioquím. clín. Latinoam*, 2004, vol.38, n.4 [Citado 2014-10-11], pp. 513-517. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S032529572004000400013&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032529572004000400013&lng=es&nrm=iso). ISSN 1851-6114

33.- Martínez Alejandro, Arduz Edgar, Calderon Maria, Sensibilidad y Especificidad de la Procalcitonina y Tinción de Gram de *Buffy Coat* para el Diagnóstico Temprano de Sepsis en Pacientes Pediátricos, *Gac Med Bol* v.34 n.1 Cochabamba 2011. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=s1012-29662011000100005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=s1012-29662011000100005&script=sci_arttext)

34.- Aparna Narasimha, M. L. Harendra Kumar, Significance Of Hematological Scoring System (HSS) In Early Diagnosis Of Neonatal Sepsis, Indian Society Of Haematology & Transfusion Medicine 2010, Accepted: 10 December 2010 / Published Online: 1 January 2011. [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Nov 10] Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/221874860\\_significance\\_of\\_hematological\\_scoring\\_system\\_\(hss\)\\_in\\_early\\_diagnosis\\_of\\_neonatal\\_sepsis](http://www.researchgate.net/publication/221874860_significance_of_hematological_scoring_system_(hss)_in_early_diagnosis_of_neonatal_sepsis)

35.- Ballón Amparo, Bada Carlos, Manejo De Fiebre Sin Localización En Niños De 0-36 Meses, Temas De Revisión, 2004, [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Oct 13] Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatica/v06\\_n1/pdf/a04.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatica/v06_n1/pdf/a04.pdf)

36.- Chandan Kumar Roy, Khalada Binte Khair, Mohammad Shahidullah, Mohammad Asadur Rahman, Nashimuddin Ahmed, Quddusur Rahman<sup>5</sup>, Tuhin Sultana, Role Of Hematologic Scoring System In Early Diagnosis Of Neonatal Septicemia, Vol. 3, Issue 2, July 2010. [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Nov 21] Disponible en <http://www.banglajol.info/index.php/BSMMUJ/article/view/7053>

37.- Mendoza L, Arias M, Nueva Escala Clínica Para Neonatos Febriles. Revista De Enfermedades Infecciosas En Pediatría Vol. XXII Núm. 88 [Revista En La Internet]. [Citado 2014 Oct 02] Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?idrevista=93&idarticulo=25591&idpublicacion=2602>

38.- Alos Cortez Juan Ignacio. Prevención de la Infección perinatal por Estreptococo del grupo B. recomendaciones españolas documento de consenso. 2012 (citado 2014 Oct 14) disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/prevencion-infeccion-perinatal-estreptococo-grupo-b-recomendaciones-90193768-revisiones-2013>

39.- Gómez A. Revista medicine. Caracterización de pruebas diagnósticas. 7(104): 4872-4877, 1998. [Revista en Internet] [Citado en 2014 Nov 15]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spiii/spiii/gomez.pdf>

40.- Ochoa Carlos. Anales Españoles de pediatría. Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (IV): Pruebas diagnósticas. VOL. 50 Nº 3, 1999. [Revista en el internet] [Citado en 2014 Nov 15]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-3-19.pdf>

41.- Fernando MD. Revista Colombiana Gastroenterología. La sensibilidad y especificidad: entendiendo su origen y utilidad real. 2003; 18:180-182. [Revista en el internet] [Citado en el 2014 Nov 11]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572003000300012](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000300012)

42.- Briceño Indira MD, Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico, MEDICRIT Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica, Medicrit. 2005; 2(9): 203–213 (revista en el internet) (citado en el 2014 Dic 19). Disponible en: [http://www.medicrit.com/Revista/v2n9\\_05/0000200500200900203.pdf](http://www.medicrit.com/Revista/v2n9_05/0000200500200900203.pdf)

43.- Aguilera Celorrio, Casanova Rodrigo, García Peña, Rodríguez V., Ortega M, Sepsis grave y shock séptico, Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 2007; 54: 484-498 (Revista en el internet) (Citado en el 2014 Dic 20). Disponible en: [http://sedar.es/restringido/2007/n8\\_2007/6.pdf](http://sedar.es/restringido/2007/n8_2007/6.pdf)

44.- Costa Romero, Marcadores biológicos de infección neonatal, Reunión De Primavera de La SCCALP, Mesa Redonda: Diagnóstico clínico en Pediatría, Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, BOL PEDIATR 2011; 51: 114-117 (Citado en el 2014 Nov 22). Disponible en: [https://www.sccalp.org/documents/0000/1734/BolPediater2010\\_51\\_114-117.pdf](https://www.sccalp.org/documents/0000/1734/BolPediater2010_51_114-117.pdf)

45.- Gómez Federico, Guías Clínicas Del Departamento De Neonatología. Hospital Infantil De México. (Citado el 22 Nov 2014). Disponible en: <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Gmobimortalidad.pdf>

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### ESCALA HEMATOLOGIACA DE RODWELL

• PARÁMETRO	RESULTADO	PUNTAJE
Contaje total de leucocitos	< 5000/mm <sup>3</sup>	1
	> ó = 25000/mm <sup>3</sup> al nacimiento	1
	>ó = 30000/mm <sup>3</sup> a las 12-24 horas de vida	
	>ó = 21000/mm <sup>3</sup> a partir de los 2 días de vida.	
Contaje total de neutrófilos (Tabla de Manroe)	No se observan neutrófilos maduros	2
	< 1500/mm <sup>3</sup> ó 20000/mm <sup>3</sup>	1
Contaje de neutrófilos inmaduros *	>ó=1500/mm <sup>3</sup>	1
Relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T)	>ó= 0.2	1
Relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros (I/M)	>ó= 0.3	1
Cambios degenerativos en los neutrófilos	>ó= 3 + de vacuolización, granulaciones tóxicas o cuerpos de Dohle	1
Contaje total de plaquetas	<ó= 150000/mm <sup>3</sup>	1

\*Neutrófilos inmaduros: cayado, bastoncillos, en banda, metamielocitos (1).  
Tomado y modificado de Significance of Hematological Scoring System (HSS) In Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. Ref (34) (36).

## ANEXO 2

### ESCALA CLINICA DE MENDOZA PARA NEONATO FEBRIL CON SEPSIS, MENINGITIS, NEUMONIA, DIARREA, ENTEROCOLITIS, INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEORTICULAR BACTERIANAS.

1. Antecedentes maternos de riesgo para infección bacteriana: ruptura prolongada de membranas ( $> \text{ó} = 18$  horas), fiebre en el periodo perinatal, corioamnionitis, IVU y antecedente de parto prematuro.
2. Temperatura  $> \text{ó} = 38.6^{\circ}\text{C}$ , persistente o hipotermia.
3. Patrón respiratorio alterado: dificultad respiratoria de cualquier grado, taquipnea (FR  $> 60$  por minuto), apnea o falla respiratoria.
4. Alteración cardiovascular y hemodinámica: taquicardia, mala perfusión tisular, livedo reticularis, extremidades pálidas o acrocianóticas, palidez generalizada o cianosis moteada.
5. Trastorno afectivo: irritabilidad consolable o no, niño quejumbroso o con llanto débil.  
S= 97.4% (IC 95% 91.0-100); VPN= 98.8% (IC 95% 95.9-100).

Tomado y modificado de Nueva Escala Clínica Para Neonatos Febriles. Ref. (37).