

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**



“EFECTIVIDAD DE LA PROCALCITONINA COMO TRAZADOR INFECCIOSO TEMPRANO Y DE SEGUIMIENTO PARA ACORTAR EL TIEMPO DE TERAPIA ANTIBIÓTICA EN LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA EN EL PERIODO DE TIEMPO JUNIO 2015/ ABRIL 2017 EN EL HOSPITAL GENERAL IESS IBARRA”

HOSPITAL GENERAL IESS IBARRA /IMBABURA/IBARRA/ECUADOR

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

MARÍA ESTHER PROAÑO FIERRO

DAVID ALEJANDRO VARGAS LARRIVA

ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA PUCE

DIRECTOR: DR RENÉ BUITRÓN ANDRADE

QUITO, 2017

## DEDICATORIA

Gracias a Dios por permitirme estar hoy aquí. Principalmente les dedico a mis padres quienes me dieron el apoyo suficiente para ser quien soy ahora, nunca me dejaron caer sola, mi triunfo es suyo, también a mis hermanos quienes en un papel primordial cada uno me brindó su ayuda en el momento necesario gracias por tanto amor.

María Esther.

Dedico este gran triunfo a toda mi familia en especial a mis padres y hermanos que estuvieron presentes en estos momentos tan felices, pero al mismo tiempo me brindaron apoyo en las situaciones difíciles. Agradezco así por el cariño y amor que me dieron para poder alcanzar esto.

David.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer principalmente a Dios por habernos permitido vivir esta gran experiencia que es estudiar esta carrera y llegar a cumplir el sueño de ser médico, Dios sabe cuáles son nuestras fortalezas y debilidades, nos ayudó a aprender, a salir adelante ante las adversidades y cuando más necesitábamos aliento para continuar se hizo notar hasta en las cosas más pequeñas motivándonos a seguir adelante.

Queremos dar a conocer nuestro agradecimiento especial a todos quienes hicieron posible culminar este trabajo, principalmente nuestro director René Buitrón quien prácticamente de la mano nos acompañó en cada paso, aprendimos juntos.

David y María Esther

# ÍNDICE

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....	14
Epidemiología.....	14
Clasificación y Etiología.....	15
Patogenia.....	16
Factores de Riesgo del Recién Nacido.....	18
Factores de Riesgo Maternos.....	18
Clínica.....	19
Diagnóstico.....	21
Manejo.....	22
Procalcitonina.....	22
Fisiología.....	23
Comportamiento.....	25
Aspectos de la procalcitonina de acuerdo al tipo de infección.....	27
Otras aplicaciones clínicas de la procalcitonina.....	28
Métodos para la medición de la Procalcitonina.....	29
CAPÍTULO III METODOLOGÍA.....	30
Justificación:.....	30
Hipótesis.....	30
Objetivos.....	30
Objetivo General:.....	30
Objetivos Específicos:.....	31
Criterios de exclusión e inclusión.....	31
Tipo de estudio.....	35
Plan de análisis de datos.....	35
Aspectos Bioéticos.....	35
CAPÍTULO IV RESULTADOS.....	37
Análisis Demográfico:.....	37
Características Demográficas de la Madre.....	37
Características Demográficas del Niño.....	38
Antecedentes Maternos.....	38

Antecedentes Natales y Postnatales. ....	39
Descripción de Antibióticoterapia.....	41
DESCRIPCIÓN ANALÍTICA PROCALCITONINA.....	43
MORTALIDAD .....	44
ANÁLISIS BIVARIADO .....	44
Comportamiento de la Procalcitonina .....	44
Relación entre PCT inicial y la línea antibiótica.....	46
Análisis bivariado por subgrupos según el tipo de antibióticoterapia.....	46
Antibioticoterapia en tratamiento Profiláctico. ....	47
Antibioticoterapia en tratamiento Terapeutico.....	47
Relación entre el riesgo de mortalidad con PCT elevada en el primer control .....	50
CAPÍTULO V DISCUSIÓN .....	51
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES.....	56
CAPÍTULO VII RECOMENDACIONES .....	57
LIMITACIONES .....	58
BIBLIOGRAFÍA .....	59
ANEXOS .....	63

## **Lista de ilustraciones**

<i>Ilustración 1 Procalcitonina con sus 116 aminoácidos Adaptación de (Moullec et al., 1984) .</i>	24
<i>Ilustración 2 Secuencia de expresión y secreción de PCT (Chemistry et al., 1999).....</i>	25
<i>Ilustración 3 Valores de PCT en relación con la severidad de la infección (Nasir et al., 2015)</i>	26
<i>Ilustración 4 Regulación de secreción de calcitonina adaptación de (Linscheid et al., 2003)...</i>	27

Lista de Gráficos

*Gráfico 1 Lugar de procedencia de las madres atendidas en el Hospital General IESS Ibarra en el periodo de tiempo Junio 2015 y Abril 2017 ..... 37*

*Gráfico 2 Diagnósticos principales en el servicio de neonatología del Hospital General IESS Ibarra en el periodo de tiempo Junio 2015 hasta Abril 2017 ..... 40*

*Gráfico 3 Condición de APGAR de los pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital General IESS Ibarra ..... 41*

*Gráfico 4 Condición de PCT en 5 controles con intervalos de 72 horas, tomados en los pacientes ingresados al servicio de neonatología del Hospital General IESS Ibarra ..... 44*

*Gráfico 5 Comparación entre mediana de PCT según los controles reportados ..... 48*

## Índice de tablas

<i>TABLA 1 Signos y síntomas de Sepsis Neonatal</i> .....	20
<i>TABLA 2 Principales métodos diagnósticos en Sepsis Neonatal</i> .....	21
<i>TABLA 3 Criterios de inclusión y exclusión</i> .....	31
<i>TABLA 4 Operalización de las variables de la investigación</i> .....	32
<i>TABLA 5 Diferencias entre pacientes que utilizaron tratamiento profiláctico y tratamiento terapéutico</i> .....	42
<i>TABLA 6 Asociación de factores de riesgo y PCT elevada</i> .....	45
<i>TABLA 7 Comparación del número de recién nacidos con niveles de PCT considerados altos en las mediciones realizadas cada 72 horas</i> .....	47
<i>TABLA 8 Riesgo de Mortalidad</i> .....	50

## RESUMEN

La sepsis neonatal ocupa el tercer lugar dentro de las patologías más prevalentes en el servicio de Neonatología a nivel del país, aumentando así la morbimortalidad, por tanto, es esencial un diagnóstico temprano y un pronto manejo en cada unidad de cuidados intensivos neonatológicos (UCIN). La procalcitonina (PCT) es un biomarcador que ha sido investigado en los últimos tiempos, teniendo una sensibilidad y especificidad en varios estudios del 70% al 90%, y del 60% al 80% respectivamente. Un VPP del 44.4% y un VPN del 95.2%; además que este marcador ha sido analizado para decidir el antibiótico a utilizarse, con el fin de disminuir los días de tratamiento y la resistencia antimicrobiana posterior.

*Objetivo:* Establecer la efectividad de la PCT como trazador infeccioso y de seguimiento, para disminuir el tiempo de terapia antibiótica.

*Metodología:* Se realizó un estudio de Cohorte Histórica en el Hospital General IESS Ibarra en el servicio de UCIN, en el periodo de tiempo desde junio 2015 hasta abril 2017.

*Resultados:* Se analizó el universo de 366 pacientes, quienes presentaron por lo menos, dos controles seriados de PCT, entre los que se establecieron dos grupos de análisis: uno conformado por los recién nacidos que recibieron antibiótica en forma profiláctica y otros que la recibieron como tratamiento terapéutico. Encontrándose diferencias significativas entre los valores iniciales de PCT y los controles posteriores que se realizaron con intervalos de 72 horas mediante el ANOVA de Kruska-Wallis. Además se realizó un análisis multivariante de varianza ANOVA, en el cual se halló interacción significativa entre los niveles de PCT y la instauración del tipo de tratamiento antibiótico; así, en los pacientes con terapia profiláctica, el promedio de tiempo que recibieron antibioticoterapia fue de 3,4 días, y la media inicial de los valores de PCT sérica fue de 9,74 ng/ml; en tanto que en el control final fue de 1,33 ng/ml, ( $p < 0,05$ ). Finalmente, en quienes se utilizó tratamiento terapéutico, se encontró que, entre los controles de PCT inicial y a las 72 horas, existió un RR de 1,22 (IC<sub>95%</sub> 1,03– 1,44,  $p = 0,002$ ) y en el análisis entre los niveles de PCT de las 114 con las 216 horas un RR 3,90 (IC<sub>95%</sub> 8,8 ; 1,72  $p = 0,0011$ ). La tasa de mortalidad observada fue de 0,071.

*Conclusión:* La PCT es un marcador útil de inicio y seguimiento antibiótico, asimismo es un buen predictor de la evolución del paciente.

*Limitaciones:* Este estudio, al ser una cohorte histórica, la medición de la exposición y variables son menos exactas.

*Palabras clave:* Procalcitonina (PCT), Sepsis Neonatal, Terapia Antibiótica.

## ABSTRACT

Neonatal sepsis occupies the third place in the most prevalent pathologies in the Neonatology service at the country level, thus increasing morbidity and mortality, therefore, it is essential an early diagnosis and an early management in each neonatal intensive care unit (NICU). Procalcitonin (PCT) is a biomarker which has been investigated in recent times, having a sensitivity and specificity in several studies from 70% to 90%, and from 60% to 80% respectively, A PPV of 44.4% and a VPN of 95.2%. In addition this marker has been analyzed to decide the antibiotic to be used, in order to diminish the days of treatment and the antimicrobial resistance later.

*Objective:* To establish the effectiveness of PCT as an infectious and tracking tracer, to reduce the time of antibiotic therapy.

*Methodology:* A Historical Cohort was carried out at the General Hospital IESS Ibarra in the NICU service, in the period from June 2015 to April 2017.

*Results:* It was analyzed a total sample of 366 patients, who did present, at least, two serial PCT controls, by means of non-parametric tests. Significant differences ( $p=0.000$ ) were found in the Kruska-Wallis ANOVA, between the PCT values and the subsequent controls that were performed at intervals of 72 hours each one. In addition, a multivariate analysis of variance ANOVA was performed, in which it was found a significant interaction between PCT levels and the establishment of the type of antibiotic treatment. The patients with prophylactic therapy were 243, the average antibiotic therapy was 3.4 days, and the mean serum PCT values were 9.74 ng / ml in the first control. And in the second one, the mean was 1.33 ng / ml, with a significant difference ( $p < 0.05$ ). Finally, in whom therapeutic treatment was used by measures of significance and risk, it was found that, between the initial PCT controls and at 72 hours, there was an RR of 1.22 (95% CI 1.03, 1.44  $p = 0.002$ ) and in the analysis between PCT levels from 114 to 216 hours RR 3.90 (95% CI 8.8, 1.72  $p = 0.0011$ ).

*Conclusion:* PCT is a useful initiation and antibiotic tracking marker, as well it is a good predictor of patient evolution.

*Limitations:* This study, being a historical cohort, the measurement of exposure and variables are less accurate.

*Key words:* Procalcitonin (PCT), Neonatal Sepsis, Antibiotic Therapy.

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Según el INEC (INEC Económicas, 2013), la población ecuatoriana se ha incrementado notablemente en los últimos años y el número de nacimientos va de la mano, de los cuales más de la mitad ocurren en servicios de salud, sin olvidar que todavía existen personas que debido a sus condiciones sociales y culturales aún promueven el parto domiciliario o mediante parteras ya que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los países en vías de desarrollo cerca de un 40% de los partos tienen lugar en el domicilio.

La Zona de Salud N°1, según la actual zonificación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador comprende las provincias de Esmeraldas, Carchi, Imbabura y Sucumbíos, en la que el Hospital General IESS Ibarra, es el principal centro de referencia, donde acuden mujeres de varios sectores urbanos y rurales para recibir la atención necesaria. En muchos casos las pacientes gestantes no se realizan controles prenatales dentro de la red de salud, ni en centros privados, o son referidos de lugares alejados que y en varias ocasiones se puede evidenciar que las características de la atención del parto no son las adecuadas. El cuidado prenatal es primordial para así disminuir factores de riesgo maternos que pueden desembocar en complicaciones tanto para la madre como para el recién nacido siendo casos de mayor riesgo de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Otro problema importante en el país y que se evidencia en las estadísticas reportadas por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) es el aumento de embarazos adolescentes, sobre todo en adolescentes con bajo nivel de educación en quienes se presentan complicaciones durante la etapa perinatal y postnatal., con lo que hay gran probabilidad de que los recién nacidos ingresen al servicio de Neonatología.

La permanencia r en un servicio hospitalario y más en uno de gran complejidad como la UCIN representa un factor de riesgo añadido para posibles patologías neonatales, y posterior desarrollo de enfermedades más complicadas como sepsis neonatal, aumentando así la morbimortalidad, y la implementación de un apropiado protocolo de manejo intrahospitalario para la prevención, diagnóstico y manejo es trascendental. El diagnóstico temprano ayudaría a disminuir el riesgo de mortalidad y posteriormente el tratamiento certero prevendría la prolongación de su estancia hospitalaria (Bhandari, 2014; Nasir, Mele, Babayo, & Yahaya, 2015).

En el Ecuador dentro de las principales causas de mortalidad (INEC Económicas, 2013) se encuentran las de origen infeccioso, por lo que el diagnóstico de sepsis neonatal es difícil debido a la variable presentación clínica muchas veces inespecífica (Mesniladelee & Champion, 2016; Nasir et al., 2015; Stocker, Fontana, el Helou, Wegscheider, & Berger, 2010); consecuentemente una percepción rápida y un pronto manejo es la prioridad, donde el uso de antimicrobianos es un pilar fundamental, por lo que se han creado diversos marcadores para así llegar a un diagnóstico temprano y que el comienzo de la administración del tratamiento resulte óptimo. En caso de sepsis, el hemocultivo es la prueba de oro, sin embargo, toma entre 48h a 72h en dar resultados reales, siempre y cuando, la muestra sanguínea sea suficiente lo que en ciertos casos no sucede y podría dar falsos negativos aumentando así el riesgo incrementar la morbimortalidad (Ramirez & Pharm, 2014). Ante esta situación, uno de los marcadores que más se han estudiado es la procalcitonina, que ha demostrado ser un marcador fidedigno teniendo en varios estudios una sensibilidad (70%-90%) y especificidad (60%-80%) además de VPP de 44.4 % y VPN 95.2%, que resultan adecuados para usarla en el diagnóstico de sepsis (B & Padilla, 2015; Nasir et al., 2015; Shiferaw, Ebisa, Krishan, Boutin, & Frieri, 2016; Stocker et al., 2010). También, otros

estudios recientes demuestran la capacidad de este marcador para establecer los días de duración del tratamiento y reducir los riesgos de resistencia antibiótica (Nasir et al., 2015; Stocker et al., 2010), ya que como se sabe, una de las principales causas de generar resistencia es el mal uso y el abuso de los antimicrobianos poniendo en peligro la vida del paciente. Además, el uso prolongado de antibióticos significaría una estancia hospitalaria mayor separando así al recién nacido de su madre en este delicado periodo de vida (Bhandari, 2014; Mesniladelee & Champion, 2016; Nasir et al., 2015).

Varios estudios han demostrado qué tipo de patógenos causan se asocian con mayor frecuencia a la sepsis, y por lo tanto se han desarrollado diversos esquemas de antibióticos estadiados en primera, segunda línea de manejo, y en pocos de los casos se necesita fármacos que directamente ataquen a un microorganismo específico (Espinosa, Yáñez, Carrillo, & Jara, 2015; Shah & Padbury, 2014; Stocker et al., 2010), aquí es donde el hemocultivo sería indispensable para la elección del medicamento apropiado, con lo que se establecería un plan antibiótico ya determinado, que cubra notablemente los gérmenes involucrados. Ante la demora que representa la realización del hemocultivo y lo preciso de su realización es que se ha propuesto a la procalcitonina como biomarcador de diagnóstico y seguimiento, al ser una prueba rápida y simple, que puede guiar apropiadamente en la eficacia de la línea antimicrobiana que se está utilizando y el tiempo se debe manejar (Shiferaw et al., 2016).

## **CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO**

### **Epidemiología**

El número de habitantes en el Ecuador según el último Censo de Población y Vivienda supera los 16´000.000 de habitantes, de estos más del 50% se concentran en las capitales provinciales. La ciudad de Ibarra, capital de la provincia de Imbabura es una estas ciudades, que está situada según la distribución sanitaria en el centro de la Zona de Planificaciónn 1-Norte (Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo). En esta ciudad se encuentra el Hospital General IESS Ibarra, inaugurado en el año 1997, creado para brindar atención a todos los afiliados a la seguridad social; cuenta con las especialidades de: Geriátríaa, Medicina Interna, Cardiología, Imagenología, Traumatología, Cirugía General, Pediatría, Ginecología entre otras, donde son atendidos alrededor de 800 pacientes diariamente, que acuden de manera directa o son referidos de otras unidades de salud. Aproximadamente se atienden 200 partos y cesáreas mensualmente, de los cuales un promedio de 40 recién nacidos, son ingresados al servicio de neonatología, al igual que las referencias que constituyen cerca del 10%, del total de recién nacidos ingresados en este servicio.

De acuerdo con las estadísticas descritas por el (INEC-2011, 2013), en la Zona 1 se registraron 18.232 de nacimientos de los cuales el 92% son recibidos por el personal de salud, y un 6,3% son producto de madres afiliadas al Seguro Social (INEC Económicas, 2013). Al Hospital IESS Ibarra, acuden mujeres gestantes que en su gran mayoría realizan un número adecuados de controles durante el embarazo, sin embargo existen también quienes no los realizan, que según el Ministerio de Salud del Ecuador por lo menos deben ser 5, con énfasis en el último trimestre, por lo tanto tienen alto

riesgo de presentar complicaciones perinatales y postnatales (Sánchez Nuncio, Pérez Toga, & Pérez Rodríguez, 2005), tales como patologías infecciosas, dieta y ganancia de peso inadecuada, falta de ingesta de micronutrientes (hierro y ácido fólico) que influyen directamente en el pronóstico tanto de la madre como del recién nacido. Es por esto que se hace necesaria la atención en establecimientos que brinden las garantías necesarias para precautelar la salud de la madre y su hijo (Jamieson, Theiler, & Rasmussen, 2006; Rios-castillo, Cerezo, Corvalán, Martínez, & Kain, 2015).

Uno de los graves problemas que se derivan de la presencia de factores de riesgo maternos es la presencia de sepsis en el recién nacido. Se define como una situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, virus u hongos en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) manifestado por signos sistémicos y que se presenta dentro de los primeros 28 días de vida (Espinosa et al., 2015; Nasir et al., 2015)

### **Clasificación y Etiología**

La clasificación de sepsis neonatal se basa sobre todo en el tiempo de inicio de los síntomas a partir del nacimiento:

- 1) Sepsis de inicio temprano se define como el inicio de los síntomas antes de los 7 días de edad, aunque algunos expertos limitan la definición a las infecciones que ocurren dentro de las primeras 72 horas de vida (Bhandari, 2014; Espinosa et al., 2015; Kale & Bonde, 2003).
- 2) Sepsis de inicio tardío generalmente se define como el inicio de los síntomas a  $\geq$  7 días de edad (Espinosa et al., 2015; Guerrero, 2009). Al igual que la sepsis de inicio temprano, hay variabilidad en su definición, que van desde un inicio a

> 72 horas de vida a  $\geq 7$  días de edad (Adib et al., 2012; Espinosa et al., 2015; Nasir et al., 2015).

De acuerdo con esta clasificación podremos relacionar los gérmenes involucrados y el origen de la infección.

Sepsis de inicio temprano, dentro de las primeras 72 horas se asocia con transmisión vertical y gérmenes que se localizan en el canal de parto: En países desarrollados, predominan microorganismos tales como: *Streptococos del grupo B*, *Eschericia coli*. En países en vías de desarrollo, además existen otros como: *Klebsiella* y *S. aerus*. *Listeria monocytogenes*, aunque menos común, se asocia con enfermedad invasiva en el recién nacido, abortos espontáneos o muerte fetal (Espinosa et al., 2015).

Sepsis de origen tardío, después de las 72 horas se encuentra microorganismos procedentes del entorno hospitalario, por contacto del personal de salud (colonización de manos) o a partir de material contaminado: Gérmenes Gram positivos: *Staphylococcus epidermidis* (*S. coagulasa negativo*) Gérmenes Gram negativos: *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*. *Cándida sp* (Espinosa et al., 2015).

### **Patogenia**

La sepsis de origen bacterianos se considera una de las causas más importantes en el periodo neonatal que aumentan la morbimortalidad (Nasir et al., 2015). Existen diferencias entre los mecanismos de inmunidad entre los recién nacidos con los lactantes y niños mayores siendo esto más relevante en los prematuros y de bajo peso al nacimiento, a parte en estos casos en los servicios neonatales están acompañados de factores de riesgo como la exposición a procedimientos invasivos volviéndose más vulnerables a infecciones (Ana et al., 2013; Torres & Gamboa, n.d.)

El riesgo de presentar sepsis neonatal se produce en parte por un déficit en las barreras naturales dándose la transferencia placentaria materna de IgG al feto a partir de las 32 semanas de gestación, la IgA secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal así depende más de la IgG materna (Ana et al., 2013; Mojena, 2013) , además las barreras físicas son especialmente inmaduras en esta etapa como piel, cordón umbilical, pulmón e intestino. Asimismo, el sistema inmunológico se encuentra aún en proceso de maduración; la actividad de la vía alterna del complemento esta disminuida, conjuntamente la deficiente capacidad de opsonización de los gérmenes, el depósito de neutrofilos maduros medulares se agotan rápidamente así mismo su actividad bactericida es defectuosa (Mojena, 2013), la inmunidad mediada por linfocito T Helper y linfocito natural Killer está alterada y la memoria inmunológica es baja (Ana et al., 2013).

También se han establecido factores de riesgo que afectan en forma directa a los sistemas de defensa del neonato, atribuibles a la madre tales como la ruptura prematura de membranas, sobre todo si es mayor a 18 horas (Ana et al., 2013; Espinosa et al., 2015; Herbst & Källén, 2007), corioamnioitis, fiebre materna, parto prolongado con asfixia perinatal, preeclampsia, entre otras también asociados con un neonato prematuro y con bajo peso al nacer por lo tanto a mayor prematuridad hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones (Ana et al., 2013; Torres & Gamboa, n.d.).

La cascada inflamatoria comienza cuando se detecta la presencia de una infección por algún microorganismo, el sistema inmune responde a esta e intenta defender al huésped activando una serie de mecanismos liberando diversos mediadores inflamatorios, esta respuesta se da gracias a tres factores: humorales, celulares y neuroendocrinos sin embargo también tienen un potencial para causar daño. La teoría

prevaliente es que la sepsis ocurre cuando se sobrepasa los mecanismos protectores causando una lesión superpuesta además de la infección inicial (Nasir et al., 2015).

### **Factores de Riesgo del Recién Nacido**

Dentro de los factores de riesgo más importantes esta la prematuridad, que en la mayoría de los casos se relaciona con peso bajo, este factor representa un incremento de 3 veces más el riesgo de sepsis (Andi L Shane), teniendo la inmunidad humoral y celular en niveles muy bajos donde la IgG está en niveles bajos y las inmunoglobulinas A y M están ausentes (Ana et al., 2013; Torres & Gamboa, n.d.) , que ocurre de forma similar con los linfocitos T y B que están afuncionales o su capacidad de responder a infecciones es muy limitada, por lo cual cualquier infección local puede evolucionar fácil y rápidamente a sepsis (Torres & Gamboa, n.d.). De igual forma con respecto al peso del recién nacido ya que aumenta el riesgo de padecer una enfermedad infecciosa así mismo en esta ocasión también la inmunidad no se encuentra desarrollada para combatir contra los microorganismos (Ana et al., 2013; Shane, Sánchez, & Stoll, 2017).

### **Factores de Riesgo Maternos**

La ruptura prematura de membranas (RPM), es cuando las membranas corioamnióticas tienen una alteración de su continuidad, previo al inicio del trabajo de parto, que ocurre en un 3-18% en partos a término (Barreto, 2006), con un tasa de complicación mucho menor que las RPM pretérmino, las cuales son infrecuentes (3%), pero que conllevan una tasa de complicación mucho más alta (Espinosa et al., 2015). En un 2-4% este tipo de alteración genera una complicación más importante que es la corioamnionitis, que también tiene factores predisponentes tales como: mal nutrición materna e infecciones locales o sistemas, las cuales producen una migración de microorganismos, hacia las membranas materno fetales, entre las bacterias que se

encuentran con más frecuencia están: *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *estreptococo B-hemolítico* y *Chlamydia trachomatis* (Mojena, 2013), que pueden ingresar fácilmente a la cavidad uterina y provocar infecciones neonatales con una mortalidades 2 al 6%, y en un 25% en prematuros (Sánchez & Elorza, 2011). Una de las razones que puede ocasionar este tipo de complicaciones y que representa un gran porcentaje de dificultades son las infecciones de vías urinarias (Estrada, Figueroa, & Villagana, 2010), que ocurren en 5 al 10% de los embarazos (Maroto, 2013) en las que el 75% son bacteriuria asintomática y de estas el 5% avanza a pielonefritis (Garnica & Moreno, 2009), se ha reportado que las infecciones del tracto urinario que se presentan en el tercer trimestre sin tratamiento tienen un alto riesgo de ocasionar sepsis neonatal temprana (Garnica & Moreno, 2009).

El parto domiciliario o atendido por parteras, ha disminuido en los últimos años (INEC-2011, 2013), pero al igual que el parto séptico, representan un detonante para producir enfermedades infecciosas, y que mediante una oportuna intervención pueden ser prevenidas (Méndez-gonzález & Cervera-montejano, 2002), los principales gérmenes que están implicados son *E.coli* (26%), *Klebsiella* (4,1%), *Enterobacter* (3,1%) y *E. fecalis* (11,3%) (SICUE & Rodríguez, 2016).

### **Clínica**

El diagnóstico temprano de sepsis neonatal se dificulta puesto que la clínica es inespecífica y puede avanzar rápidamente a estadios más avanzados, las manifestaciones van desde síntomas sutiles hasta choque séptico profundo (Ramirez & Pharm, 2014). Los signos y síntomas son poco fiables e incluyen inestabilidad térmica, irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios, mala alimentación, taquicardia, mala perfusión e hipotensión. La sospecha clínica es lo principal para poder llegar al

diagnóstico de sepsis neonatal e idealmente confirmarse con estudios de diagnóstico completo (Espinosa et al., 2015; Shiferaw et al., 2016; Zahedpasha, Kacho, & Hajiahmadi, 2009).

A continuación se presenta una tabla con los principales signos y síntomas observados en la sepsis:

*TABLA 1 Signos y síntomas de Sepsis Neonatal*

Trastornos fetales y de parto	Signos de estrés fetal y neonatal como taquicardia que puede deberse a una infección intramniótica Líquido amniótico meconial Puntuación de APGAR <6
Inestabilidad térmica	Elevada deprimida o normal, los neonatos a término tienen tendencia a presentar fiebre en cambio los prematuros se relaciona más con hipotermia (Shah & Padbury, 2014)
Síntomas respiratorios y cardiocirculatorios	La apnea es menos común, es un síntoma clásico de presentación en la sepsis de EGB de inicio tardío. La enfermedad de inicio precoz puede estar asociada con la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido La taquicardia es un hallazgo frecuente en la sepsis neonatal pero no es específica. También puede ocurrir bradicardia. La mala perfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de sepsis, pero estos tienden a ser hallazgos tardíos (Kale & Bonde, 2003).
Síntomas neurológicos	Incluyen letargo, tono pobre, mala alimentación, irritabilidad, convulsiones, coma (Kale & Bonde, 2003).
Síntomas gastrointestinales	Distensión abdominal, diarrea, vómito se asocia también (Kale & Bonde, 2003).

## Diagnóstico

El diagnóstico de la sepsis neonatal se suele distorsionar, como ya se mencionó, debido a que los signos clínicos no son específicos por lo tanto se investiga, buscando marcadores específicos. Un biomarcador ideal necesita obtener un alto grado de precisión en el reconocimiento de la presencia o ausencia de una infección definida en una etapa temprana, para guiar el inicio y la duración de la terapia con antibióticos (Espinosa et al., 2015; Nasir et al., 2015; Pérez Solís et al., 2006; Ramirez & Pharm, 2014).

En la siguiente tabla se presentan los métodos de diagnóstico de sepsis disponibles:

*TABLA 2 Principales métodos diagnósticos en Sepsis Neonatal*

Biometría Hemática	Recuento leucocitario es uno de los indicadores directos más útiles, junto con la relación de neutrófilos inmaduros/maduros y el conteo plaquetario (Espinosa et al., 2015; Guerrero, 2009). Se ha comprobado que esta parte de la analítica ayuda al diagnóstico de sepsis temprana a partir de las cuatro horas de vida en el neonato (B. Newman Thomas, M. Puopolo Karem, Draper David, 2010; Bhandari, 2014) además se ha confirmado su mayor utilidad en el diagnóstico de sepsis tardía (Bhandari, 2014).
Hemocultivo	A pesar de que el marcador más específico no se ha identificado, un hemocultivo positivo se considera el estándar de oro (Espinosa et al., 2015), con ciertas limitaciones como en caso de volumen sanguíneo deficiente en los neonatos y la previa exposición a antibióticos en el periodo prenatal, con lo que la posibilidad de obtener hemocultivo positivo disminuye (Bhandari, 2014; Zea-vera & Ochoa, 2015)
PCR	Este marcador es definido como inflamatorio mas no infeccioso, presenta una baja sensibilidad y especificidad durante los primeros estadios de la infección, para posterior a la aparición de los síntomas los valores de PCR aumentan así como su confiabilidad para el diagnóstico de sepsis, los valores de corte deben ser evaluados según la edad y ciertos factores que provocan su aumento tales como RPM, fiebre materna, aspiración meconial, sufrimiento fetal otro tipo de etiología de la infección (Bhandari, 2014; Zea-vera & Ochoa, 2015)

PCT	Denominado como un marcador altamente específico para infección bacteriana útil para diagnóstico temprano de sepsis neonatal, útil en la guía de manejo antibiótico (Abdalla, Salih, Salih, & Elamin, 2017; Stocker et al., 2010).
IL6	Es el mejor marcador para el diagnóstico de sepsis temprana, las primeras 4 a 8 horas de sospecha de infección con Niveles de 20-50 pg / mL, asimismo se ha comprobado que si se junta con los valores de PCT se potencializa su significado en el diagnóstico temprano (Bhandari, 2014; Espinosa et al., 2015).
Otros	Punción lumbar, Urocultivo, Radiografía de tórax.

## **Manejo**

Posterior a detectar la patología infecciosa, identificando los factores de riesgo, la evolución clínica o exámenes de laboratorio, se inicia terapia antibiótica, con los llamados fármacos de primera línea, que son ampicilina y gentamicina que cubrirían los microorganismos más frecuentes que ocasionan este tipo de patología (Fuchs, Bielicki, Mathur, Sharland, & Anker, 2016). Dentro del manejo se debe mantener un monitoreo clínico, evaluar la frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura y presión arterial (Espinosa et al., 2015). Si no existe mejoría mediante la valoración de los parámetros ya mencionados, se administrará vancomicina sumado a un aminoglucósido, también con la ayuda del hemocultivo se debe aplicar el manejo antimicrobiano dirigido al germen identificado (Shane et al., 2017).

## **Procalcitonina**

La Procalcitonina (PCT) fue descrita inicialmente en 1975 por el científico Moyaet, como un polipeptido hormonal inactivo (Mesniladelee & Champion, 2016) y en el año 1993 se realizó el primer estudio donde se identificó la utilidad de este

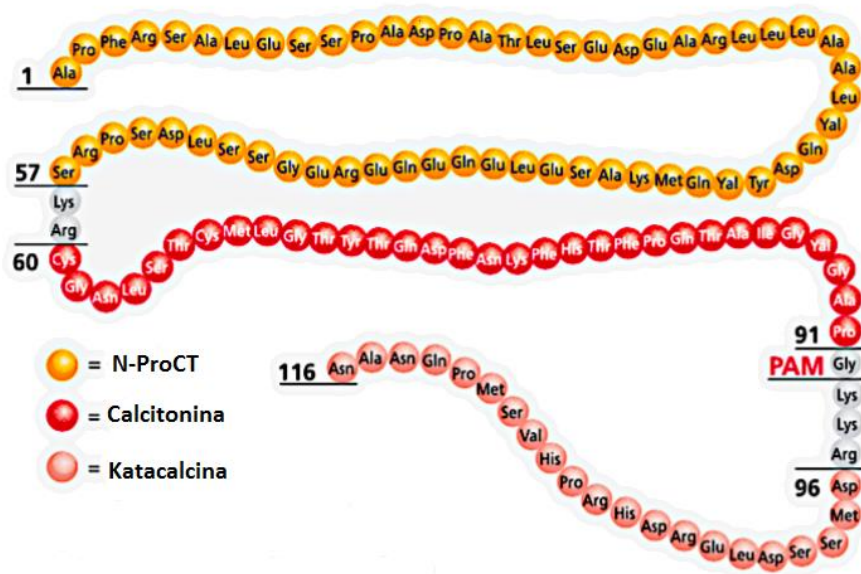
marcador para infecciones bacterianas ya que mediante un ensayo inmunoradiométrico monoclonal para precursores de calcitonina, midieron las concentraciones séricas de procalcitonina en pacientes con diversas infecciones bacterianas y virales, y se determinó que las concentraciones séricas se correlacionaban con la gravedad de la invasión microbiana (M.Assicot, J.Raymond, H.Carsin, 1993). En el año 1995, se expusieron publicaciones corroborando esta información acerca de este marcador, encontrando niveles elevados de PCT en un niños de 4 años con candidiasis sistémica, y desde el año 1999 se usa este biomarcador como ayuda diagnóstica (Patricia & Dpto, 2006).

### **Fisiología**

La procalcitonina (PCT) es un derivado de la calcitonina (CT) (hormona reguladora del calcio corporal), la cual se incrementa en caso de respuesta inflamatoria, ya que los microorganismos, producen dentro de la célula un mecanismo de secreción regulada de gránulos citoplasmáticos, que posterior a detectar un estímulo celular, genera una salida por exocitosis de la CT concentrada en estos gránulos, y la PCT se eleva encima de valores basales, en situaciones infecciosas, niveles que son directamente proporcionales con la severidad del cuadro (Roberto Barba Evia, 2008).

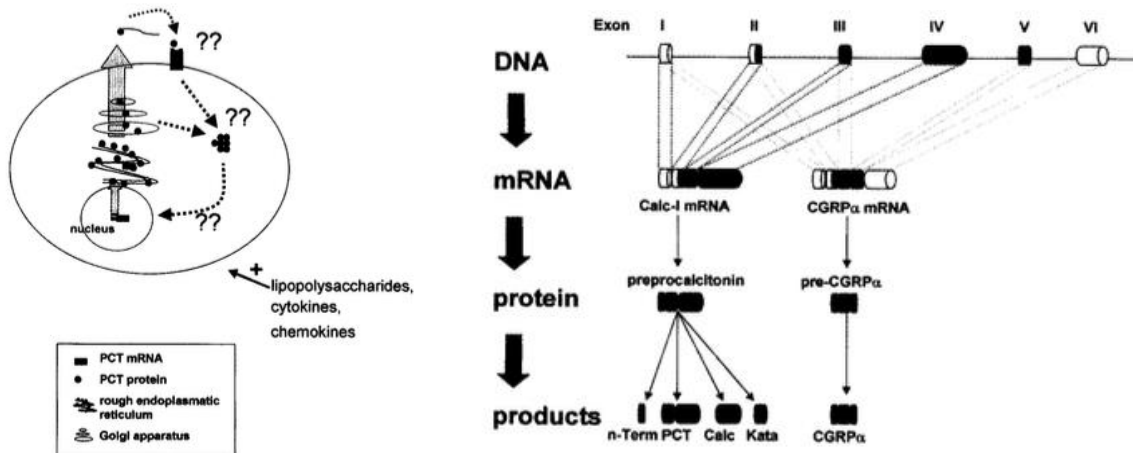
La PCT es un polipeptido de 116 aminoácidos, el precursor de la hormona CT, se sabe que es producido en las células tiroideas, hepáticas y neuroendocrinas de los pulmones e intestino, actualmente se denomina a la PCT como una “hormokina”, por tanto es una hormona que presenta una conducta parecida a las citoquinas durante la inflamación, aunque aún no se ha establecido su papel exacto (Abdalla et al., 2017; Shiferaw et al., 2016; Stocker et al., 2010; Zahedpasha et al., 2009).

*Ilustración 1 Procalcitonina con sus 116 aminoácidos Adaptación de (Moullec et al., 1984)*



El gen CALC-1 que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (Bayona, Fernández López, & Luaces Cubells, 2002), actúa en las células C de la tiroides, que mediante el CALC-II, el cual tiene su función estimulando el neurotransmisor (c-AMP), y el CALC-IV que codifica a la proteína amiloide, hay que mencionar al pseudogen CALC-III, para completar la secuencia (P. Maruna, K. Nedělníková, 2000). La transcripción genética es coadyuvada por el gen relacionado con el péptido I de la calcitonina (CGRP-I) la cual es localizada por el intestino, tejido cerebral y nervioso, que actúa como neurotransmisor y aun no esclarecido pero puede intervenir inhibiendo el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) (Chemistry, Universit, Stonans, Jsc, & Researc, 1999).

Ilustración 2 Secuencia de expresión y secreción de PCT (Chemistry et al., 1999).



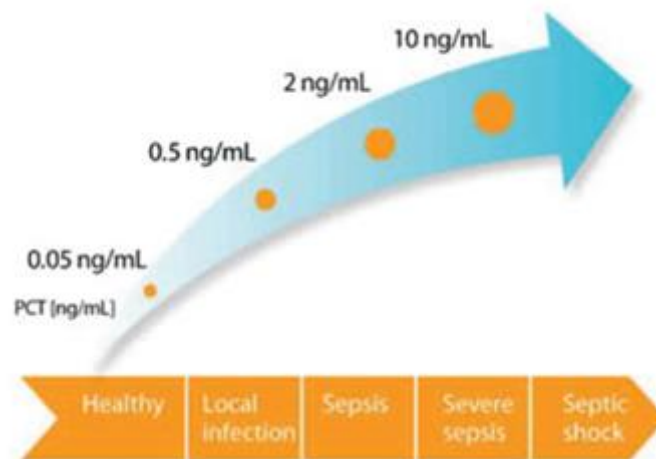
## Comportamiento.

La PCT se eleva de forma fisiológica en el recién nacido durante las primeras 48 horas a causa del estrés directo en el neonato o la adaptación al ambiente extrauterino (Ramirez & Pharm, 2014; Romero, 2011). tiene una repercusión importante la colonización de los microorganismos que se encuentran en la piel de la madre ya que estos activan de forma directa el sistema inmune (Romero, 2011). El principal desencadenante fisiopatológico para la producción de PCT es dado por los lipopolisacaridos bacterianos (Nasir et al., 2015). La PCT comienza a desarrollarse de 3 a 4 horas después de la exposición frente a las endotoxinas aumentando su máximo a las 24 horas, la vida media es de aproximadamente 25 a 30 horas, los niveles altos se correlacionan con mayor severidad (Nasir et al., 2015) en pacientes adultos con un valor normal de hasta 0,19ng/ml (Roberto Barba Evia, 2008), en recién nacidos de más de 72 horas de vida se considera valores normales niveles séricos de PCT <0,5ng/ml, y entre 0,5 a 2ng/ml con riesgo moderado y mayor a estos valores se considera positivo, sin embargo se debe considerar los valores de acuerdo a la edad del paciente reconociendo

normal en RN hasta las 72 horas valores hasta 3ng/ml (Nasir et al., 2015; Ramirez & Pharm, 2014; Stocker et al., 2010). Por lo que la decisión para iniciar la terapia antibiótica puede estar guiada mediante este marcador (Stocker et al., 2010).

En algunos estudios se demuestra la efectividad de la PCT frente a otros marcadores para infecciones bacterianas, valorando los niveles séricos al inicio de la infección están aumentados y posteriormente caen rápidamente a medida que la infección se resuelve, además que existe una relación estrecha entre los valores de la PCT y la severidad de sepsis (Nasir et al., 2015).

*Ilustración 3 Valores de PCT en relación con la severidad de la infección (Nasir et al., 2015)*



Por lo tanto un marcado aumento de PCT indica una exacerbación de la enfermedad mientras que bajo es un signo de mejoría (Nasir et al., 2015; Shiferaw et al., 2016).

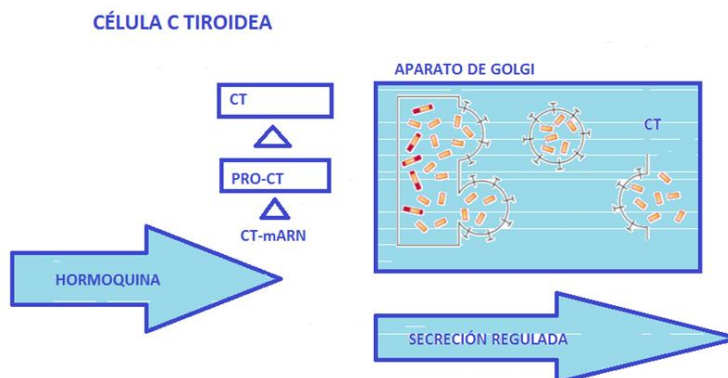
## Aspectos de la procalcitonina de acuerdo al tipo de infección

**Bacterias:** la colonización bacteriana como consecuencia a la producción de la citoquinas dentro del cuerpo, se incrementa de manera notoria la producción factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), actuando sobre las hormoquinas que responden con la producción de PCT.

**Viral:** cuando existe una invasión por cualquier tipo de virus a nuestro organismo, posterior a desencadenar la cascada inflamatoria, este induce que los linfocitos T Helper, produzcan IFN- $\gamma$  que genera una retroalimentación negativa para la producción de IL-1 $\beta$ , que ayuda en la síntesis de citoquinas y que impide la producción de PCT, es importante recordar que en el VIH, los niveles de PCT tienen un significado de severidad en niveles más bajos debido al estado de inmunosupresión (Zsolt, Becze . Zsolt, Molnar. János, 2016).

**Fúngica:** de igual forma en este evento esta incrementada la producción de IFN- $\gamma$  pero además se ve implicada la IL-17, que potencia la supresión de IL-1 $\beta$ , disminuyendo así la generación de PCT (Zsolt, Becze . Zsolt, Molnar. János, 2016).

*Ilustración 4 Regulación de secreción de calcitonina adaptación de (Linscheid et al., 2003)*



## **Otras aplicaciones clínicas de la procalcitonina**

Entre las patologías infecciosas la procalcitonina es usada para esclarecer el origen o severidad de estos cuadros, y en algunos casos actúa como un marcador inflamatorio:

**Índice de lesión pulmonar por inhalación:** aquí la CT es secretada por las células neuroendócrinas pulmonares, debido al estrés oxidativo e inflamatorio al que se ven expuestas (Roberto Barba Evia, 2008).

**Meningitis viral:** en esta enfermedad a la PCT se la utiliza para descartar una infección de origen bacteriano, ya que si se obtienen valores negativos de esta prohormona se pensaría que el germen implicado es un virus (Roberto Barba Evia, 2008)

**Neurotrauma:** los materiales que pueden ingresar dentro de la bóveda craneal posterior a un trauma en dicha región corporal, tienen un alto riesgo de producir una infección local o sistémica, llevando consigo una clínica muy inespecífica, por lo cual este marcador es muy útil (Roberto Barba Evia, 2008).

**Lesión renal:** en este caso la medición de PCT, no revela un diagnóstico certero, la clínica y exámenes complementarios son los que representan la ruta para poder llegar a la patología, pero es buen indicador de la severidad del caso (Roberto Barba Evia, 2008).

**Marcador de infección Nosocomial:** utilizado en pacientes que se mantienen hospitalizados por un gran periodo de tiempo (Roberto Barba Evia, 2008).

**Marcador de seguimiento en complicaciones de transplante:** el descenso en la capacidad de respuesta inmunológica puede generar la colonización de

microorganismos oportunistas, que es la principal complicación en este tipo de tratamientos, teniendo en la PCT una un buen apoyo (Roberto Barba Evia, 2008).

**Predictor de necrosis infectada en pancreatitis aguda:** en esta clase de sucesos la PCT nos brinda una ayuda tanto en el diagnóstico y severidad del cuadro (Roberto Barba Evia, 2008).

**Seguimiento de infección con Plasmodium falciparum:** en pacientes propensos a presentar una complicación, nos ayuda a reconocer y así disminuir la morbi-mortalidad (Roberto Barba Evia, 2008).

**Derivación cardiopulmonar:** el estímulo al detectar cuerpos ajenos al organismo, activa el sistema inmune, con lo que la PCT predice el curso de la enfermedad si existiera infección (Roberto Barba Evia, 2008).

**Marcador de actividad en enfermedad inmune:** nos sirve para captar procesos infecciosos vinculados al suceso autoinmune (Roberto Barba Evia, 2008).

### **Métodos para la medición de la Procalcitonina**

La medición de este marcador bioquímico se puede valorar tanto en sangre arterial como venosa, utilizando una reacción inmunoluminométrica, analizando los cuerpos monoclonales relacionados con la calcitonina y procalcitonina, (Bayona et al., 2002), que de acuerdo a los equipos utilizados van a necesitar muestras sanguíneas con o sin anticoagulante, que necesariamente debe estar congelada ya que caso contrario habría una disminución del 12,3% del valor total (Bayona et al., 2002).

Otra forma de evaluación es mediante inmunocromatografía, donde se estudia a la antikatalacina y anticalcitonina (Bayona et al., 2002).

## **CAPÍTULO III METODOLOGÍA**

### **Justificación:**

El presente trabajo de investigación se enfocó en el uso de la procalcitonina en el servicio de neonatología del Hospital General IESS Ibarra como un marcador infeccioso bacteriano para así disminuir el uso irracional de antibióticos, tomando en cuenta que dentro del protocolo establecido de la unidad dentro del servicio de neonatología del hospital se utiliza este marcador como guía del inicio y finalización de antibiótico terapia. Como referencia a pesar de que en las guías del ministerio de salud pública (Espinosa et al., 2015), no se recomienda efectivamente el uso de la PCT para seguimiento del tratamiento antibiótico, en este servicio basados en una revisión bibliográfica exhaustiva por los neonatólogos y pediatras además de su experiencia la utilizan continuamente y afirman que el resultado beneficia al paciente. Este proyecto no se ha realizado previamente en la institución por tanto podría ser utilizado como respaldo y herramienta de estudio para mejorar el criterio médico y así poder brindar un manejo seguro al paciente ingresado al servicio

### **Hipótesis**

La procalcitonina es útil como trazador infeccioso y de seguimiento, para guiar la decisión de inicio y tiempo de administración de terapia antibiótica, en pacientes ingresados al servicio de Neonatología en el Hospital IESS Ibarra.

### **Objetivos**

#### **Objetivo General:**

Establecer la efectividad de la procalcitonina como trazador infecciosos y de seguimiento, en el servicio de Neonatología para disminuir el tiempo de terapia antibiótica.

**Objetivos Específicos:**

- Determinar la utilidad de la procalcitonina como prueba inicial en pacientes ingresados al servicio de neonatología, para guiar la decisión de inicio de terapia antibiótica.
- Justificar el uso de procalcitonina como prueba de seguimiento, posterior a la administración de antibióticos.
- Valorar el comportamiento de procalcitonina, con respecto al tiempo de vida del paciente.
- Establecer la morbilidad y mortalidad de los neonatos del servicio de Neonatología del hospital IESS Ibarra en el tiempo ya establecido.

**Criterios de exclusión e inclusión**

*TABLA 3 Criterios de inclusión y exclusión*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que ingresan con hiperbilirrubinemia para tratamiento de fototerapia</li> <li>- Paciente que posteriormente fueron transferidos.</li> </ul>

El total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y por lo menos presentaron un control de PCT fue de 473, sin embargo se tomó más en cuenta quienes presentaron más de dos controles seriados de PCT y fueron 366.

*TABLA 4 Operalización de las variables de la investigación*

<b>VARIABLE</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>NATURALEZA DE LA VARIABLE</b>	<b>ESCALA</b>
Edad materna	Número de años cumplidos	Cuantitativa	1.- Mayor de 35 años: madre añosa 2.- Entre 18 y 35 años: edad adecuada 3.- Menor de 18 años: madre adolescente
Etnia materna	Conjunto de personas que comparte una afinidad cultural	Cualitativa	1.- Mestiza 2.- Afro-ecuatoriana 3.- Indígena
Nacionalidad	Nación a la que pertenece un individuo	Cualitativa	1.-Ecuatoriana 2.-Colombiana
Lugar de residencia	Ciudad en el cual la madre reside	Cualitativa	Ciudades ecuatorianas
Provincia	Provincia en la cual la madre reside	Cualitativa	Provincias ecuatorianas
Instrucción materna	Nivel de estudios que desempeñó una persona	Cualitativa	1.- Primaria 2.- Secundaria 3.- Superior 4.- Analfabeta
Oficio	Trabajo que realiza una persona	Cualitativa	1.- Empleada privada o pública 2.- Agricultora 3.- Floricultora
Antecedentes patológicos personales	Enfermedades crónicas que cursa la paciente	Cualitativa	1.- Si (patologías crónicas en curso) 2.-No (ausencia de patologías)
Antecedentes quirúrgicos	Cirugías a la que fue sometida la paciente	Cualitativa	1.- Si (cirugías realizadas) 2.-No (ausencia de

			cirugías)
Abortos	Interrupción prematura y abrupta del embarazo	Cuantitativa	1.- Si: presencia de 1 más abortos 2.- No: ausencia de abortos
Complicaciones maternas en el embarazo	Patologías infecciosas maternas	Cualitativa	1.- Si: corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, IVU en el tercer trimestre 2.- No: ausencia de complicaciones
Atención de parto por partera	Parto que se produjo en sitio que no adecuado por parte de una partera	Cualitativa	1.- Si 2.- No
Controles prenatales	Atenciones prenatales para verificar el estado del embarazo	Cuantitativa	1.- 5 o más controles 2.- 4 controles o menos 3.- Ausencia de controles
Ecografías	Métodos de imagen para valorar el embarazo	Cuantitativa	1.- Presentes 2.- Ausentes
Transferencia	Casa de salud de donde proviene el paciente	Cualitativa	1.- Si: casa de salud de procedencia 2.- No: atendido dentro del hospital IESS Ibarra
Edad gestacional	Semanas de curso de la gestación	Cuantitativa	1.- Postérmino mayor de 41 semanas 2.- A Término de 37 a 41 semanas 3.- Prematuro menor de 37 semanas
Diagnóstico materno	Patología materna	Cualitativa	Diagnóstico final de la madre
Tipo de parto	Mecanismo de expulsión del producto	Cualitativa	1.- Parto cefalovaginal 2.- Cesárea
Sexo	Identidad sexual del paciente	Cualitativa	1.- Masculino 2.- Femenino
Peso al nacer	Valoración en gramos de paciente	Cuantitativa	1.- Peso elevado al nacer: mayor de 3500 gramos 2.- Peso adecuado al nacer: de 2500 a 3500 gramos 3.- Peso bajo el nacer: menos de 2500 gramos
Talla	Valoración de estatura de paciente	Cuantitativa	Talla en centímetros
Perímetro cefálico	Valoración del	Cuantitativa	Perímetro cefálico en

	perímetro de la cabeza del paciente		centímetros
APGAR al primer y quinto minuto	Evaluación de la adaptación al medio ambiente	Cuantitativa	1.- Normal: mayor de 6 2.- Depresión moderada: de 4 a 6 3.- Depresión severa: menor de 4
Estimulación	Mecanismo para mejorar la capacidad respiratoria	Cualitativa	1.- Si 2.- No
Procedimientos invasivos	Técnicas mediante instrumentos que penetran en el organismo	Cualitativa	1.- Si 2.- No
Diagnóstico neonatal	Patologías del recién nacido	Cualitativa	Diagnóstico final del recién nacido
Tipo de tratamiento	Terapia para contrarrestar la infección	Cualitativa	1.- Profiláctico 2.- Terapéutico
Antibiótico	Medicación que actúa contra el microorganismo implicado en la infección	Cualitativa	1.- Primera línea 2.- Segunda línea 3.- Tercera línea
Días de antibiótico	Tiempo que se mantiene el antimicrobiano	Cuantitativa	Tiempo de uso de antibióticos
Días de estadía	Tiempo de permanencia hospitalaria	Cuantitativa	Tiempo de estancia hospitalaria
Procalcitonina	Marcador bioquímico utilizado para evaluar procesos infecciosos	Cuantitativa	1.- Positiva (más de 5ng/ml en menores de 72 horas, más de 0,5ng/ml en mayores de 72 horas) 2.- negativa (menos de 5ng/ml en menores de 72 horas, menos de 0,5ng/ml en mayores de 72 horas)
Fallecido	Condición final vital: mortinato	Cualitativa	1.- Si 2.- No

## **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio de cohorte no concurrente en el periodo de tiempo de Junio del 2015- Abril 2017. El protocolo de la UCIN del Hospital IESS Ibarra es tomar una muestra sanguínea para el análisis de procalcitonina el primer y tercer día de estancia hospitalaria, para diagnóstico y estadificar el tratamiento antibiótico que se va a emplear, a continuación se hace un seguimiento de procalcitonina en sangre para según los resultados finalizar el tratamiento antibiótico. Para recolectar esta información se consultaron las historias clínicas del paciente, epicrisis y resultados de laboratorio así como se realizaron entrevistas a médicos neonatológicos y pediatras del Hospital.

## **Plan de análisis de datos**

El análisis de variables se realizó en una base de datos que se desarrolló en el programa SPSS 23 con licencia de la PUCE mediante medidas de tendencia central, medidas de dispersión análisis de multivariable de varianza ANOVA, pruebas no paramétricas ANOVA de Kruska-Wallis y de significación. Medidas de asociación relacionadas con el tipo de estudio (riesgo relativo, e intervalos de confianza).

## **Aspectos Bioéticos**

Debido a que los datos y la información requerida para el desarrollo de la investigación, fueron obtenidos previamente, mediante interrogatorios de rutina y pruebas de laboratorio que son habituales y necesarias para llegar a un diagnóstico, que se encuentran en el sistema AS-400, no existió ningún conflicto ni riesgo para el desarrollo de la investigación, de acuerdo a las resoluciones y lineamientos de los cuales se fundamenta la Organización Mundial de la Salud. No se requirió consentimiento

informado, y se garantiza absoluta confidencialidad, suprimiendo los nombres de los participantes para asegurar su pleno anonimato, y así emplear la información suministrada, únicamente para fines de investigación.

Se acordó programar reuniones con el personal del hospital que incluyen neonatologos y pediatras.

## CAPÍTULO IV RESULTADOS

### Análisis Demográfico:

Se analizó un total de 473 neonatos que cumplieron con criterios de inclusión, sin embargo se tomó más en cuenta quienes presentaron más de dos controles seriados de PCT y fueron 366.

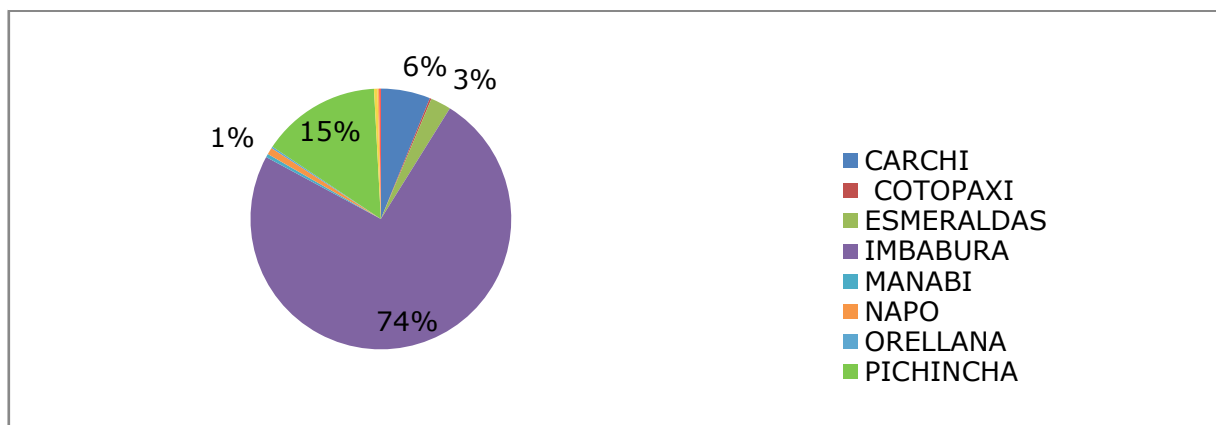
### Características Demográficas de la Madre

Se pudo observar que la edad materna tiene un promedio de 28 años con mínima de 14 años y máximo 45, por tanto el 4% fueron madres adolescentes y el 16,91% madres añosas el resto se mantuvieron en edades adecuadas para la concepción.

Con respecto a la etnia, el 4,6% se consideraban afroecuatorianas, el 6,8% indígenas y el 88,6% mestizas; del total de mujeres atendidas 3 fueron de nacionalidad colombiana, y el resto ecuatorianas.

En el siguiente gráfico se observa la distribución según la provincia de procedencia de las madres:

Gráfico 1 Lugar de procedencia de las madres atendidas en el Hospital General IESS Ibarra en el periodo de tiempo Junio 2015 y Abril 2017



Fuente: Archivo de Hospital General IESS Ibarra Historias Clínicas  
Autores: María Esther Proaño Fierro; David Alejandro Vargas Larriva

En el nivel de instrucción predomina secundaria con 46,5% seguido de 31,5% superior, primaria el 20,3% y un pequeño porcentaje de 1,3% que fueron mujeres analfabetas.

De acuerdo con sus ocupaciones el 88,1% mantenía empleos que no incidían directamente con su estado gestante laborando en instituciones públicas y privadas. El 9,2% se dedicaba a la floricultura, el 3,2% agricultura y las mujeres que se dedicaron exclusivamente a quehaceres domésticos fueron el 9,2%.

### **Características Demográficas del Niño**

Los recién nacidos a término fueron el 52.9%, el 19.7% prematuro tardío, el 14.4% prematuro moderado, el 8.7% muy prematuro, el 3.8% prematuro extremo y finalmente el recién nacido postérmino fue 0.6%. El sexo masculino fue predominante con el 54.8% y femeninos fueron 45.2%.

### **Antecedentes Maternos**

En los antecedentes patológicos personales encontramos que el 4 % tenía hipotiroidismo; el 1.3% hipertensión arterial (HTA) además de otras enfermedades en menor proporción; en cuanto a los antecedentes quirúrgicos, el más prevalente fue cesárea anterior con un 22.6%, y otros procedimientos quirúrgicos con un 8.6%, en los que se encontraban: apendicetomía, excéresis de quiste ovárico, fibroadenectomía.

Por otra parte el 34% fueron madres primigestas, el 66 % multigestas y el 25,2 % tuvieron abortos por lo menos en una ocasión.

Las mujeres gestantes que tuvieron controles adecuados fueron el 72.7%, mientras que el 27.3% no se realizaron el número de monitoreos indicados por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, con un promedio de 5.8 y máximo de 15 controles, además, el 3% de pacientes no se realizaron ningún control. El 94.3% de pacientes si cumplieron realizándose ecografías aunque hubo un 5.3% de madres que no reportaron ninguna.

### **Antecedentes Natales y Postnatales.**

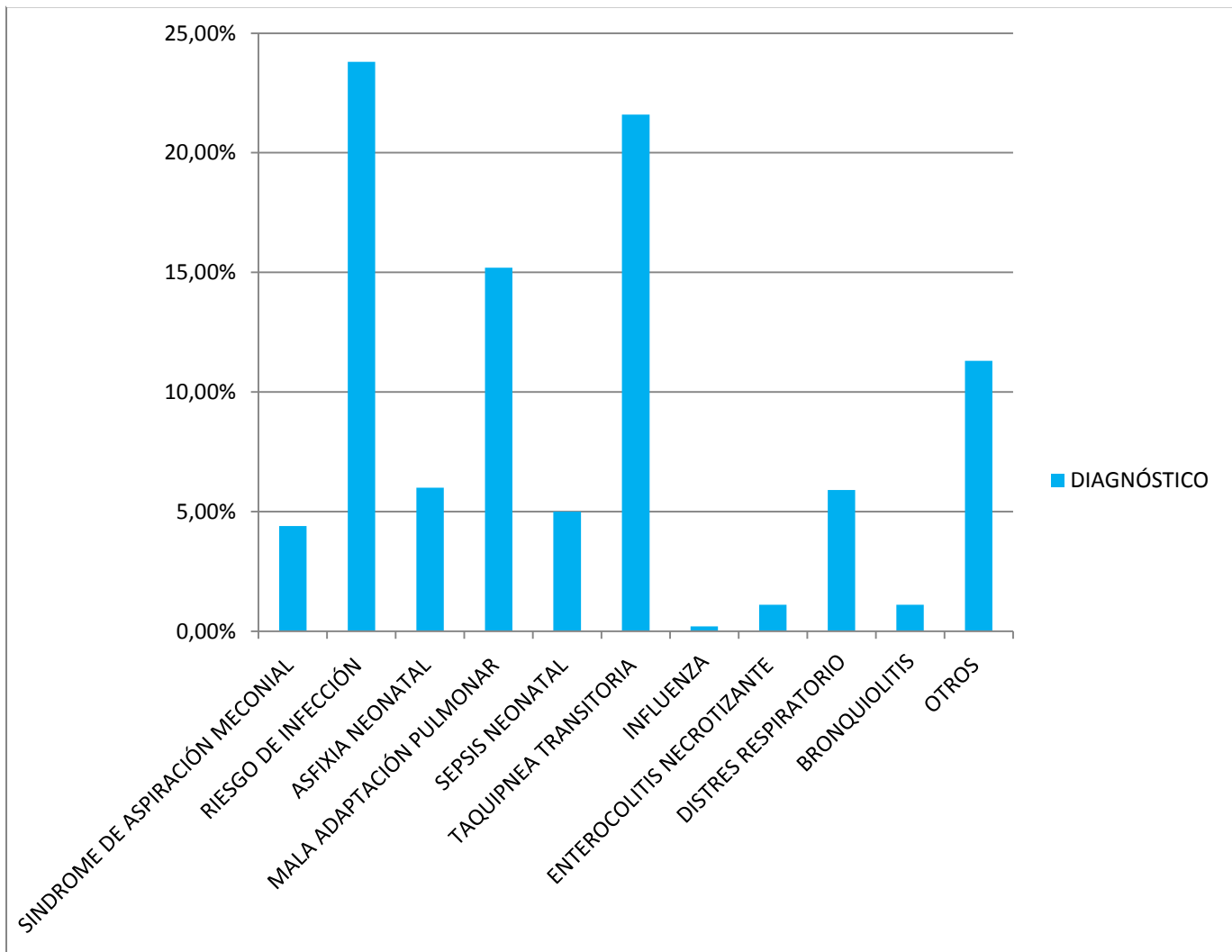
Se evaluaron valores antropométricos y en la variable peso el promedio fue de 2532 gramos, en un máximo de 5100 gramos y un mínimo de 710 gramos, por lo tanto el 42.5% de neonatos tuvo peso adecuado al nacer, el 11% peso elevado al nacer, el 33,8 % peso bajo al nacer y el 12.7% un peso muy bajo al nacer.

La mayoría de nacimientos fueron por cesárea con un 58.4% y parto cefalovaginal el 41.6%; sin embargo el 2.1% fueron atendidos por parteras en casa y posteriormente acudieron a subcentros de salud

Los factores de riesgo fetales constituyeron el 54.12%, los maternos referentes a enfermedades infecciosas el 16,06%, los que presentaron ambos el 21,56% y quienes no mostraron ninguno fue el 8,2%.

En el siguiente gráfico podemos observar los diferentes diagnósticos descritos en las historias clínicas de los pacientes ingresados en el servicio de neonatología.

Gráfico 2 Diagnósticos principales en el servicio de neonatología del hospital general IESS Ibarra en el periodo de tiempo Junio 2015 hasta Abril 2017

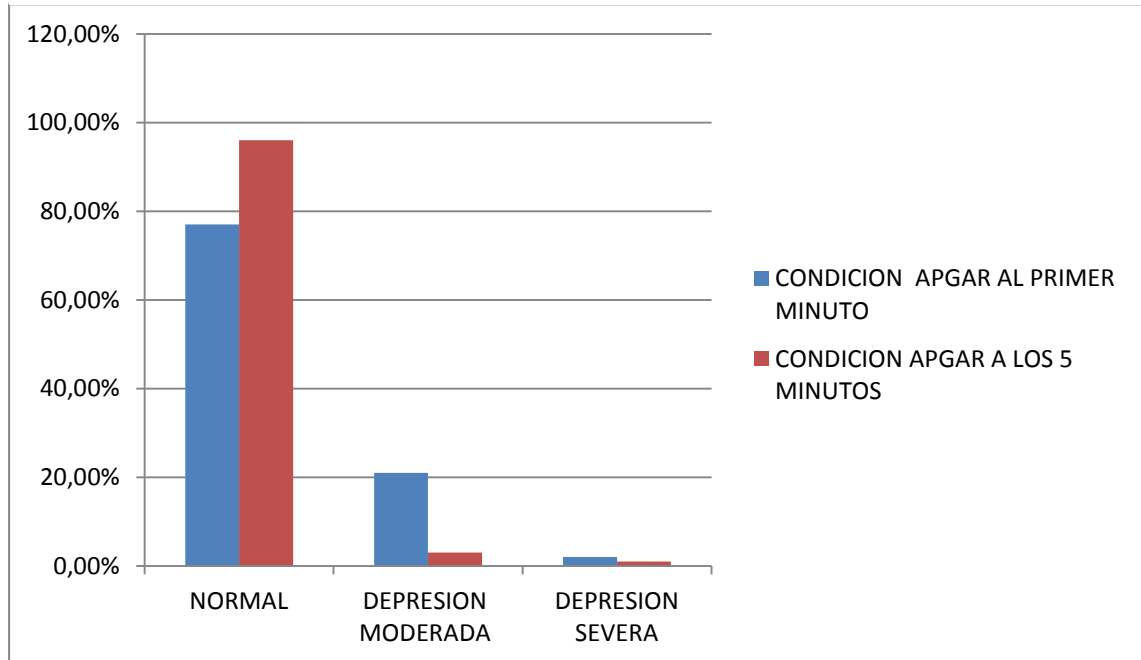


Fuente: Archivo del Hospital General IESS Ibarra  
 Autores: María Esther Proaño Fierro; David Alejandro Vargas Larriva

De los pacientes que al nacimiento necesitaron algún tipo de medida de soporte, el 47.4% solo se estimularon, el 27.5% requirieron ventilación a presión positiva, el 4.9% se dio reanimación con compresiones cardíacas, y el 3.4% con soporte vital avanzado. Por tanto el 1,5% se calificó como depresión severa, el 20,9% como depresión moderada y normal el 77,6% óptimos.

En el siguiente gráfico podemos observar una comparación del APGAR que presentaron los recién nacidos en el primer minuto de vida y a los 5 minutos de haber nacido.

Gráfico 3 Condición de APGAR de los pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital General IESS Ibarra



Fuente: Archivos del Hospital General IESS Ibarra historias clínicas  
Autores: María Esther Proaño Fierro; David Alejandro Vargas Larriva

La media de edad al ingreso fue de 2,4 días de vida y el promedio de estadía fue de 7,16 días, con una moda de 3 días, y en pocos casos se encontró una permanencia máxima de 81 días.

### **Descripción de Antibióticoterapia**

El 89,6% si recibió tratamiento antibiótico y dividiendo en dos subgrupos los que recibieron profilaxis fueron el 62.2% y quienes recibieron manejo terapéutico fueron el 27.7% y un pequeño subgrupo a quienes no se les dio medicación antibiótica. EL promedio de duración del tratamiento fue de 4.02 días y una moda de 3 días, hasta un tiempo máximo 22 días de antimicrobianos.

El esquema antibiótico que se utilizó con más frecuencia fue el 71.2%, con Ampicilina más un Aminoglucósido (Amikacina o Gentamicina) considerado de primera línea y para tratamiento profiláctico; como segunda línea y también para profilaxis de los pacientes transferidos se usó Oxacilina más un Aminoglucósido (Amikacina o Gentamicina) o más un Carbapenémico (Imipenem) y representa el 17.1 %, y de tercera línea se usó Vancomicina más Imipenem que se administró para el 1.5% del total estos antibióticos se asignaron el primer día de ingreso.

El 77,4% de los pacientes al tercer día finalizaron su tratamiento profiláctico, el 3% se mantuvo con medicación terapéutica de primera línea, el 8.9% rotaron a segunda línea y el 10,8% cambiaron a tercera línea. Posterior a las 144 horas desde el ingreso los recién nacidos que se mantienen en primera línea antibiótica son el 0.2%, segunda línea el 0,4% y tercera línea el 1.4% y quienes pasaron a cuarta línea fueron el 0.8%. A las 216 horas, el 0.8% se conserva en tercera línea y el 0.8% continuó con cuarta línea. Hasta que el 0.4 % finaliza su tratamiento antibiótico con cuarta línea.

Además de las líneas antibióticas ya mencionadas el 7.4% se usaron otro tipo de medicamentos antimicrobianos con más espectro de acción entre estos antibiótico como Piperazidina Tazobactam el 0.2%, Claritromicina 0.4% Metronidazol 0.6% .Otros antifúngicos fueron el 5.3%, como Fluconazol y Caspofungina.

En la siguiente tabla se puede observar un resumen de las características de los pacientes comparando quienes recibieron tratamiento profiláctico o terapéutico:

*TABLA 5 Diferencias entre pacientes que utilizaron tratamiento profiláctico y tratamiento terapéutico*

	PROFILÁCTICO	TERAPEÚTICO
Número de Pacientes	243	123
Promedio de días de antibióticos	3,4	8
Edad Gestacional	A término 58,8% Prematuro 41,2%	A término 32,5% Prematuro 67,5%

Peso	Adecuado 46,4% Bajo 39,9% Elevado 13,2%	Adecuado 29,3% Bajo 66,7% Elevado 4%
Diagnósticos Principales	Riesgo de infección 34,2% Taquipnea Transitoria 19,8% Mala Adaptación Pulmonar 16% Asfixia Neonatal 7,4% Distrés Respiratorio 4,9% Otros 17,7%	Sepsis Neonatal 17,1% Taquipnea Transitoria 14,6% Riesgo de Infección 15,4% Mala Adaptación Neonatal 12,2% EMH 12,2% Distrés Respiratorio 8,1% Asfixia Neonatal 4% Artritis piógena 0,8% Onfalitis 0,8%

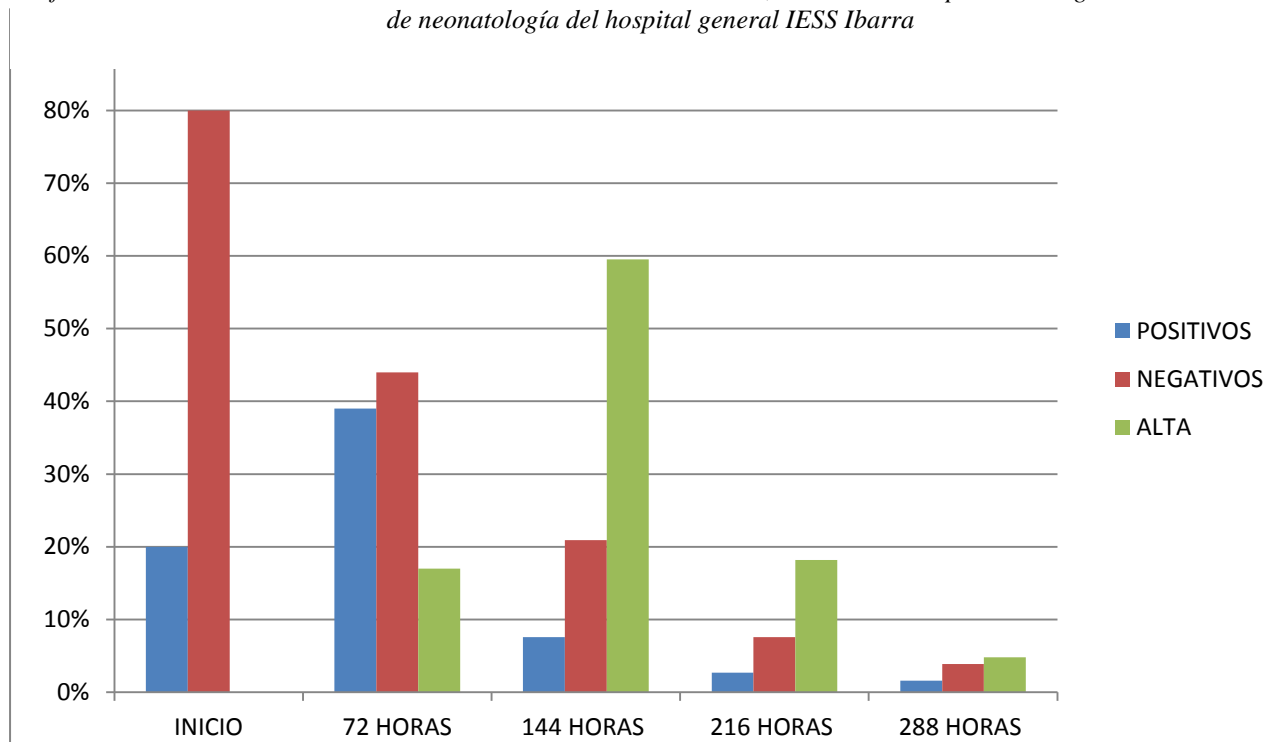
Fuente Archivo del Hospital General IESS Ibarra  
Autores María Esther Proaño Fierro, David Alejandro Vargas Larriva

### **Descripción analítica Procalcitonina**

La procalcitonina (PCT) toma un lugar importante entre la analítica del hospital, considerando como valores positivos los mayores a 5 ng/ml en los recién nacidos hasta el tercer día de vida y  $> 0,05$  ng/ml quienes tienen mayor a tres días de vida, estos valores son utilizados en el Hospital General IESS Ibarra.

En el siguiente gráfico se presentan los pacientes que si reportaron PCT desde el primer control y que se hicieron seguimiento en los sucesivos controles constando además quienes fueron dados de alta y quienes tuvieron un mayor tiempo de estadía.

Gráfico 4 Condición de PCT en 5 controles con intervalos de 72 horas, tomados en los pacientes ingresados al servicio de neonatología del hospital general IESS Ibarra



Fuente: archivos del Hospital General IESS Ibarra historias clínicas y exámenes de laboratorio  
 Autores: María Esther Proaño; David Alejandro Vargas Larriva

## **Mortalidad**

Un total de 16 neonatos fallecieron en el tiempo de estudio que representa 3,4%.

Los pacientes fallecidos fueron en su mayoría de sexo masculino el 68,8%, a término 37,5% seguido del 31,1% prematuro extremos y muy prematuros el 18,8%.

Con peso muy bajo al nacimiento el 56,3% y peso adecuado al nacimiento el 18,8%.

En estos pacientes el promedio de PCT al inicio fue de 11,45 con un mínimo de 0,49 y máximo de 56,00 con desviación estándar de 17,69.

## **Análisis Bivariado**

### **Comportamiento de la Procalcitonina**

El estudio de la PCT en los pacientes se lo realizó en varios momentos: un primer momento, que corresponde al ingreso de los recién nacidos, en los que caracterizó el comportamiento de la PCT. Para esto se dividió en PCT elevada como ya

se describió anteriormente; (por encima de 5ng/ml en neonatos hasta 72 horas de vida y 0,05 ng/ml quienes tuvieron más días de vida).

En primer lugar se trató con la muestra total de pacientes que si presentaron los primeros valores de PCT seriados que fueron 216 neonatos, y relacionó los valores iniciales de procalcitonina con el primer control a las 72 horas de haber ingresado a la UCIN encontrando un RR de 1,36 (IC95% 1.07-1.7) p=0,0096. Ante esta situación el protocolo de la UCIN prevé el uso de antibióticos como se mencionó previamente.

A continuación se buscó la asociación entre los factores de riesgo maternos y fetales con los niveles elevados de procalcitonina como se aprecia en la tabla # 6, sin embargo, como se puede observar, no se encontró ninguna asociación y por tanto diferencias estadísticamente significativas que expliquen los altos niveles de procalcitonina.

*TABLA 6 Asociación de factores de riesgo y PCT elevada*

VARIABLE	RR	IC <sub>95%</sub> superior	IC <sub>95%</sub> inferior	Valor de p
<b>Edad Gestacional</b>	1,24	1,58	0,98	0,064
<b>Peso</b>	1,1	1,40	0,86	0,43
<b>Número de Controles</b>	1,09	1,58	0,75	0,64
<b>APGAR al primer minuto</b>	1,48	2,22	0,99	0,054
<b>APGAR a los 5 minutos</b>	1,43	5,27	0,38	0,58
<b>Edad Materna</b>	1,71	4,79	0,61	0,30
<b>Nivel de Instrucción</b>	1,069	1,72	0,66	0,78

VARIABLE	RR	IC <sub>95%</sub> superior	IC <sub>95%</sub> inferior	Valor de p
<b>Oficio</b>	1,041	2,18	0,49	0,91
<b>Transferidos</b>	1,12	1,73	0,72	0,58
<b>Hospitalizado en el Embarazo</b>	0,75	3,37	0,16	0,71
<b>Riesgo Materno</b>	0,79	1,1	0,56	0,16
<b>Sexo</b>	1,15	1,41	0,94	0,148
<b>RiesgoFetal</b>	1,11	1,26	0,97	0,10
<b>Inestabilidad clínica</b>	1,39	2,7	0,7	0,33

Fuente: Archivo del Hospital General IESS Ibarra historias clínicas neonatales y maternas

Autores: María Esther Proaño Fierro, David Alejandro Vargas Larriva.

### **Relación entre PCT inicial y la línea antibiótica**

Se realizó análisis de significancia para determinar si existe relación entre los niveles de PCT del primer control y el tipo de línea antibiótica que se utilizó encontrando RR de 0,64 (IC<sub>95%</sub> 1.2 y 0.33) con un valor de p=0,19.

### **Análisis bivariado por subgrupos según el tipo de antibióticoterapia.**

Al universo de pacientes se procedió a dividir en dos grupos: el primero conformado por los recién nacidos en quienes se utilizó los niveles de PCT como marcadores para administrar antibióticos en forma profiláctica, al ser neonatos que ingresaron con factores de riesgo y otros diagnósticos cuyo manejo se mantuvo durante 3 días; el segundo grupo estuvo conformado por los recién nacidos en quienes se utilizó los valores de PCT para iniciar con antibióticos es decir los pacientes que presentaron criterios clínicos y paraclínicos relacionados con patologías infecciosas.

### **Antibioticoterapia en tratamiento Profiláctico.**

El promedio de PCT al ingreso de los recién nacidos fue de 9.74 ng/ml con una  $\sigma = 12.25$  ng/ml, en tanto que a las 72 horas este promedio fue de 1.33 ng/ml con una  $\sigma = 1.4$  ng/ml ( $p < 0.05$ ).

### **Antibioticoterapia en tratamiento Terapeutico**

En primer lugar se evaluó las líneas terapéuticas de antimicrobianos al ingreso de los pacientes que usaron terapia antibiótica por más de 72 horas y de quienes no, se obtuvo un RR: 0,57 (IC<sub>95%</sub> 0.88; 0.37  $p=0,01$ ).

De igual manera se comparó el número de recién nacidos que presentaron inicialmente PCT elevada y que recibieron la terapéutica antibiótica de acuerdo al protocolo establecido en la UCIN, con sus respectivos controles en los intervalos sucesivos de 72 horas, esto es, hasta la última observación realizada a las 288 horas como se aprecia en la siguiente tabla:

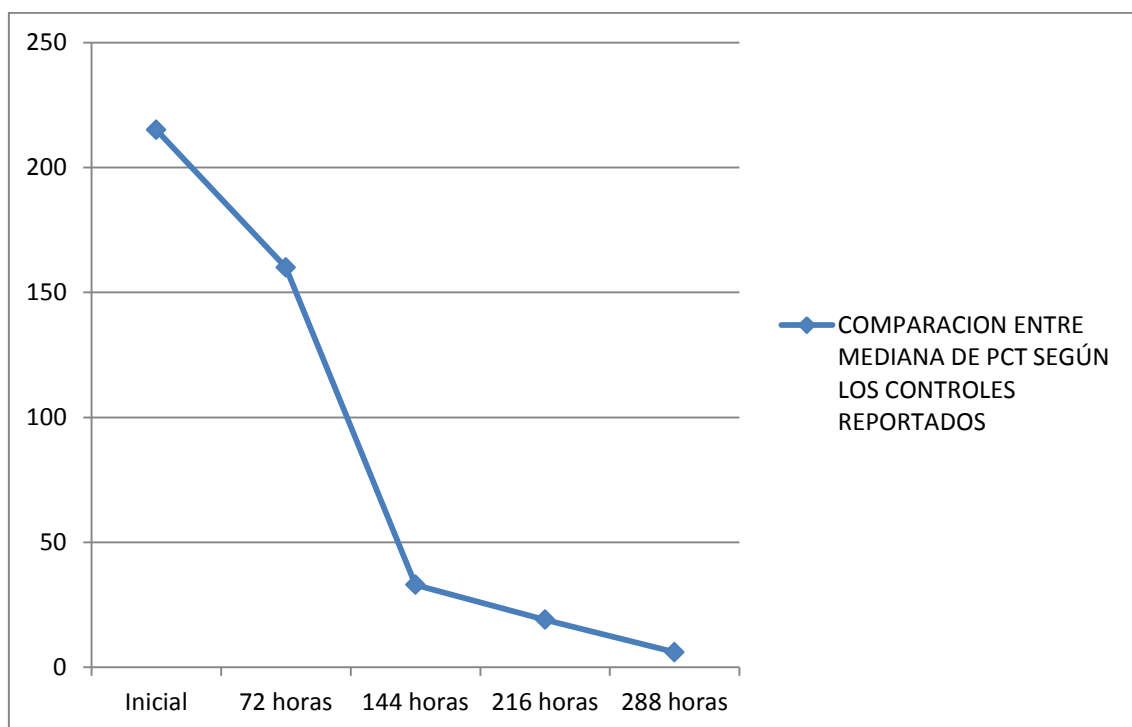
*TABLA 7 Comparación del número de recién nacidos con niveles de PCT considerados altos en las mediciones realizadas cada 72 horas*

NUMERO DE RECIÉN NACIDOS	VALORES PCT DE POSITIVO	VALORES DE PCT NEGATIVO	OR DE TENDENCIA
PCT 72 horas	128	14	1.00
PCT 144 horas	22	42	0.06
PCT 216 horas	13	2	0.71
PCT 288 horas	5	6	0.09

*Chi cuadrado de tendencia lineal=27.247,  $p < 0.001$*

En el siguiente grafico se puede observar la diferencia de medias con respecto a los controles de PCT con periodos de tiempo de 72 horas entre cada uno.

Gráfico 5 Comparación entre mediana de PCT según los controles reportados



Fuente Archivo del Hospital General IESS Ibarra historias clínicas  
Autores María Esther Proaño Fierro, David Alejandro Vargas Larriva

Para la comparación de promedios entre los valores de PCT medidos cada 72 horas, se utilizó como el ANOVA de Kruskal-Wallis al ser los tamaños muestrales en las sucesiva mediciones diferentes y no ajustarse a la distribución normal, evidenciándose diferencias significativas entre los distintos promedios ( $p=0,000$ ).

Mediante análisis multivariante de varianza se determinó interacción entre los valores séricos de PCT desde el inicio hasta el final con las variables tiempo de tratamiento y tipo de tratamiento como se puede apreciar en la siguiente tabla:

*TABLA 9 Análisis multivariante de varianza, interacción de PCT con respecto a diversos factores independientes*

<b>VARIABLES</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
Clínica inestable	3,595	,058
Edad gestacional	1,839	,175
Tiempo de tratamiento	2,820	,024
Tipo de tratamiento	6,011	,003
Clínica inestable y edad gestacional	,603	,438
Clínica inestable y tiempo de tratamiento	,456	,768
Clínica inestable y tipo de tratamiento	1,385	,240
Edad gestacional y tiempo de tratamiento	,651	,626
Edad gestacional y tipo de tratamiento	1,574	,208
Tiempo y tipo de tratamiento	,748	,588
Clínica inestable, edad gestacional y tipo de tratamiento	,173	,915
Clínica inestable, edad gestacional y tipo de tratamiento	,824	,364
Clínica inestable, tiempo de tratamiento y tipo tratamiento	,331	,803
Edad gestacional, tiempo de tratamiento y tipo tratamiento	,602	,614
Clínica inestable, edad gestacional, tiempo de tratamiento y tipo tratamiento.	1,227	,268

Fuente Archivo del Hospital General IESS Ibarra historias clínicas  
 Autores María Esther Proaño Fierro, David Alejandro Vargas Larriva

### **Relación entre el riesgo de mortalidad con PCT elevada en el primer control**

Se analizó el riesgo de mortalidad comparando niveles elevados de procalcitonina inicial con los recién nacidos que fallecieron, encontrando:

*TABLA 8 Riesgo de Mortalidad*

	FALLECIDO	VIVO
PCT ELEVADA	6	74
PCT NORMAL	3	299

Obteniendo un riesgo de 7.5, IC<sub>95%</sub> = 1.93 a 29.53, p=0.000, un exceso de riesgo de 7.1% y un riesgo atribuible a los expuestos de 87.6%.

## CAPÍTULO V DISCUSIÓN

Entre los diagnósticos más prevalentes en los recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología del Hospital General IESS Ibarra, predominan los trastornos respiratorios en un 54,2%, las de carácter infeccioso representan un 28,8% y otras un 11,3%, que se asemejan a los resultados de Plaza Teresa, & Romero, 2013; donde únicamente la taquipnea transitoria tiene el 55,6%, la asfixia neonatal posee un 28,4%, el síndrome de adaptación pulmonar se encuentra con el 11,9% y la enfermedad de membrana hialina un 9,9% y la sepsis neonatal ostenta un 7,4% (Plaza-garcía, Teresa, & Romero, 2013).

Dentro del tiempo en el que se realizó la investigación, se pudo encontrar que 16 neonatos fallecieron que representa una tasa en el 2016 (donde se obtuvieron datos del año completo) de 0.071 por 100 nacidos vivos, que es baja en relación a la última tasa de mortalidad reportada en el Hospital Baca Ortíz en el 2010 cuyo valor es de 3.1 o muy inferior si se compara con la tasa de mortalidad neonatal en el Ecuador que se encuentra en 4,3 y la perinatal en 9,2 (INEC-2011, 2013). Entre los diagnósticos realizados a los recién nacidos fallecidos 13 de ellos presentaron patologías vinculadas a la adaptación respiratoria, y los otros fueron casos de desnutrición severa, malformaciones múltiples y riesgo de infección, las cuales se encuentran en las 5 principales causas de muerte en neonatología en nuestro país (Ministerio de Salud Pública, 2008). Valores altos de PCT explicarían el 87% de las defunciones en niños ingresados en la UCIN de Ibarra, cifra que no se ha podido contrastar con otros estudios.

Se realizó un análisis de asociación entre los valores de PCT y la mortalidad obteniendo un riesgo de 7.5 veces más que fallezca si los recién nacidos presentan un a

PCT elevada, y de estos el 33% presentó PCT por encima de 10 que según (Nasir et al., 2015) en estos casos ya se puede presentar un shock séptico y muerte.

El uso de PCT es mucho más frecuente en los servicios de Terapia Intensiva de adultos y niños a nivel mundial, ya que en varios estudios se comprueba que este biomarcador es útil frente a enfermedades infecciosas (Sánchez-garduño, 2016), por lo que en el Hospital General IESS Ibarra se introdujo desde el año 2015 esta prueba de laboratorio llegando a ocuparse en 80,7% de recién nacidos ingresados a esta unidad con sospecha de presentar algún evento infeccioso y que además presentaron diversos factores de riesgo, que pueden estar asociados a la madre en un 45,5% y al recién nacido en un 54,5% (Moreno & Retana, 2010), en la presente investigación se pudo observar que no existe una asociación entre los factores maternos o fetales y los valores de PCT inicial elevados, (Nasir et al., 2015) lo que bien puede traducirse en que tanto la presencia de infecciones maternas en el canal de parto o sistémicas, como la presencia de complicaciones propias del recién nacido, principalmente las respiratorias, ocasionan una modificación de la PCT (Ochi et al., 2014), es decir, no existe un único factor que la eleve, siendo más bien producto de acciones multifactoriales en la mayoría de veces.

Este presente estudio se enfocó en la PCT como un marcador de procesos infecciosos que ayuden a la toma de decisión de la utilización de antibióticos, de la reducción del tiempo de su uso así como también de la influencia en la morbimortalidad de los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital General IESS Ibarra.

Se pudo evidenciar que la medición de la PCT es de utilidad como prueba para acortar el tiempo de tratamiento antibiótico, ya que en las sucesivas mediciones

realizadas, si se encontraba en valores normales los antibióticos eran suspendidos, en tanto que si sus valores persistían continuaban siendo altos, se opta por la rotación de antibióticos de acuerdo al protocolo establecido, todo esto, ante la dificultad de realizar el hemocultivo en el hospital.

Se dividió a la población en dos subgrupos: a quienes se les proporcionó tratamiento profiláctico por ingresar con diversos factores de riesgo infeccioso, observándose un promedio de PCT inicial de 9,74ng/ml, para posteriormente, al administrárseles antimicrobianos de amplio espectro observarse una reducción de los niveles séricos de PCT a promedio de 1,33 ng/ml lo que dio paso a la suspensión de dichos antibióticos ( $p < 0,005$ ). El promedio de duración de la antibioticoterapia en estos pacientes fue 3,4 días, además se logró identificar que posteriormente no presentaron complicaciones de tipo infeccioso. Esto se asemeja a los resultados encontrados por Stocker et al., 2010 en el cual se realizó un estudio unicéntrico, prospectivo en el Hospital Infantil de Lucerna, Suiza en los años 2005, 2006 en donde seleccionaron a recién nacidos con sospecha de sepsis precoz, dividiéndolos en un grupo con tratamiento estándar antibiótico y otro grupo con tratamiento guiado por la PCT donde descubrieron que la duración mínima de terapia antibiótica en el grupo estándar fue de 48 a 72h mientras que en el grupo PCT la antibioticoterapia se interrumpió cuando los valores de PCT descendieron, hallando diferencia significativa con OR 0.27(IC<sub>95%</sub> 0,12- 0,62;  $p = 0,002$ ) concluyendo su validez para disminuir el tiempo de terapia antimicrobiana (Stocker et al., 2010).

Se comprobó la validez que tiene la PCT como buen marcador de inicio para determinar el uso oportuno de antibióticos ya que en el presente estudio se encontró una relación significativa ( $p=0,0098$ ) entre el comienzo de tratamiento antibiótico con los niveles séricos de PCT. Tal como se evidenció en las primeras investigaciones

acerca de este marcador; Assicot y col. en 1993 demostraron en su ensayo el valor más específico de la PCT, analizando a 79 niños entre 0 a 12 años con sospecha de infección, y encontraron que 19 pacientes con infección bacteriana grave tenían concentraciones séricas altas de PCT (6 y 53ng/ml) en comparación de 21 niños que no presentaron signos significativos infecciosos con concentraciones de PCT (<0,1ng/ml) y posteriormente identificaron que los valores elevados disminuyeron rápidamente con la terapia antibiótica (M.Assicot, J.Raymond, H.Carsin, 1993). Existe otro marcador que también se ha destacado para el seguimiento de la terapia antibiótica; la interleucina 6 (IL-6) genera una gran ayuda para monitorizar el antibiótico (Klag, Cantara, Sechtem, & Athanasiadis, 2016), ya que sus valores pueden disminuir en menos de 48 horas, al contrario de la PCT que necesita alrededor de 72 horas para observar una variación significativa (Klag et al., 2016). Como marcador temprano la IL-6, tiene un valor predictivo positivo de 62,5% y negativo de 96% (Beceiro Mosquera, Sivera Monzo, Oria De Rueda Salguero, Olivás López De Soria, & Herbozo Nory, 2009), que comparado con los resultados que podemos obtener con la PCT, es mejor elegir este último examen (Londoño Agudelo, Niño Pulido, Hoyos Vanegas, & Jaimes Barragán, 2013).

Conjuntamente, en la presente investigación, se estableció que la PCT es un buen indicador de evolución sobre los pacientes con su terapéutica antibiótica; se recabó de las historias clínicas los valores de los controles seriados de PCT cada 72 horas hasta por 5 ocasiones sucesivas, encontrándose reducción de estos valores con diferencias significativas mediante un ANOVA. Comparando con lo que se descubrió en el estudio de Mesniladelee y Champion, 2016 en el Hospital Armand Trousseau en París donde se observó el comportamiento de la PCT durante el tratamiento, se realizó un estudio observacional prospectivo unicentrico desde diciembre del 2011 a enero del

2013 donde se incluyeron el total de neonatos que ingresaron a la unidad con sospecha de sepsis administrando terapia antimicrobiana hasta 10 días después del hemocultivo positivo, durante la estancia hospitalaria se analizó controles seriados de PCT, PCR y hemocultivo, encontrando que al quinto día en el 80% de los pacientes las mediciones de PCT bajaron notoriamente lo que fue comparado con los valores de PCR que solo bajaron en un 60%, por tanto si la suspensión de antibióticos hubiera sido al momento de que disminuyó la PCT, el tiempo de tratamiento hubiera sido 5 días más corto; en conclusión el uso y evolución de los valores de PCT se podría utilizar para la duración del tratamiento antibiótico y reduciría notablemente el tiempo del mismo.(Mesniladelee & Champion, 2016), a pesar que en el caso del Hospital General IESS Ibarra no contaban con hemocultivos de rutina.

## CAPÍTULO VI CONCLUSIONES

- 1) Los valores altos de PCT son un buen indicador para determinar la necesidad o no de terapia antibiótica.
- 2) Se puede constatar que la PCT ayuda a vigilar la eficacia de la terapia antibiótica, ya que en los pacientes con estancia hospitalaria mayor los reportes de PCT elevados daban paso para poner en duda si la línea de antimicrobianos que se estaba utilizando era la correcta o si debería ser cambiada.
- 3) La mayor morbilidad se asocia a complicaciones respiratorias; para los recién nacido a término diagnósticos como la mala adaptación neonatal y taquipnea transitoria, síndrome de aspiración meconial (SAM) y con relación a prematuros patologías como enfermedad de membrana hialina (EMH), síndrome de distrés respiratorio del prematuro sin olvidar que en los dos grupos existen pacientes con riesgo infeccioso y quienes entraron por sepsis neonatal.
- 4) Se evidenció la utilidad de la PCT como predictor de evolución, riesgo de mortalidad y manejo de los pacientes.
- 5) Dentro del periodo que se realizó el estudio un total de 16 neonatos fallecieron, lo que representa una tasa de mortalidad de 0,071.

## CAPÍTULO VII RECOMENDACIONES

- Es primordial un adecuado control durante el embarazo, ya que con este se puede prevenir factores de riesgo asociados a la madre, o poder brindar un atención oportuna y adecuada en el caso de que existan, así como podemos evitar complicaciones relacionadas con el recién nacido y mantener un adecuado manejo perinatal, para poder efectuar que los partos ocurran con las debidas normas de asepsia y antisepsia, y a su vez disponer de todos los requerimientos para poder controlar una emergencia.
- La procalcitonina se puede implementar dentro de los protocolos de manejo en los recién nacidos, al ingreso dentro del servicio de Neonatología, contribuyendo con el primer abordaje diagnóstico y terapéutico en los neonatos.
- Se recomienda al momento del diagnóstico asociar la PCT con otros exámenes de laboratorio tales como la biometría hemática, PCR, Il6, además que se debería solicitar estudios más específicos como el hemocultivo, como ya se mencionó, aún se mantiene como la prueba de oro al momento del diagnóstico de sepsis.
- Mantener un equipamiento adecuado para poder contrarrestar las patologías más prevalentes que se presentan en el Hospital General IESS Ibarra.
- La PCT nos puede ayudar a dar una idea sobre el pronóstico que pueden tener los RN con patologías graves ya que nos puede dar una pauta sobre el riesgo de mortalidad en dichos pacientes o en los que presenten factores de riesgo importantes (prematureo extremo, peso muy bajo al nacer, uso de procedimientos invadidos, etc.).

## LIMITACIONES

- En este estudio no fue posible obtener los resultados de hemocultivo, siendo esta la prueba de Oro para el catalogar la sepsis neonatal es importante tomar en cuenta al momento de catalogar un diagnóstico infeccioso comprobado.
- Esta prueba estaba dentro de la rutina del Hospital General IESS Ibarra sin embargo en ciertos periodos de tiempo no existía el reactivo suficiente por lo cual no existía controles seriados y varios pacientes tuvieron que ser excluidos del estudio, o los controles que se realizaban fuera del hospital no cumplían con el intervalo de tiempo adecuado.
- No fue posible hacer un seguimiento adecuado a los recién nacidos que fueron transferidos a otra unidad hospitalaria.

## BIBLIOGRAFIA

- Abdalla, E. O. E., Salih, F. A. M., Salih, H. F., & Elamin, O. E. (2017). Procalcitonin in the diagnosis of early-onset neonatal infection in resource-limited settings. *Cogent Medicine*, *15*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1283085>
- Adib, M., Bakhshiani, Z., Navaei, F., Fosoul, F. S., Fouladi, S., & Kazemzadeh, H. (2012). Procalcitonin: A reliable marker for the diagnosis of Neonatal sepsis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *15*(2), 777–782.
- Ana, D., Herrera, G., Jazmín, D., Tapia, R., Aceves, R. S., Manuel, V., & Bautista, H. (2013). El sistema Inmune Neonatal y su Relación con la Infección, *22*, 101–113.
- B. Newman Thomas, M. Puopolo Karem, Draper David, J. E. G. (2010). Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *National Institutes Of Health*, *126*(5), 903–909. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0935>. Interpreting
- B, R. B., & Padilla, P. (2015). Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Revista Chilena de Pediatría*, *86*(5), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.006>
- Barreto, F. (2006). Rotura prematura de membrana a término: ¿manejo expectante o activo? TT - Premature rupture of membranes at term: expectant or active management? *Matronas Prof*, *7*(4), 12–16. Retrieved from <http://search.bvsalud.org/portal/resource/en/ibc-054243>
- Bayona, O., Fernández López, A., & Luaces Cubells, C. (2002). Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Medicina Clínica*, *119*(18), 707–714. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73547-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73547-1)
- Beceiro Mosquera, J., Sivera Monzo, C. L., Oria De Rueda Salguero, O., Olivas López De Soria, C., & Herbozo Nory, C. (2009). Utilidad de un test r?pedido de interleuquina-6 s?rico combinado con prote?na C reactiva para predecir la sepsis en reci??n nacidos con sospecha de infecci??n. *Anales de Pediatría*, *71*(6), 483–488. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.027>
- Bhandari, V. (2014). Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, *3*(3), 234–245. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu063>
- Chemistry, C., Universit, S. R., Stonans, I., Jsc, G., & Researc, N. P. (1999). Molecular Aspects and Natural Source of Procalcitonin, (January 2015). <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.119>
- Espinosa, C., Yáñez, E., Carrillo, R., & Jara, E. Sepsis Neonatal Guia De Practica Clínica, 53 *Journal of Chemical Information and Modeling* § (2015). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Estrada, A. A., Figueroa, D. R., & Villagana, Z. R. (2010). Infección de vías urinarias en la mujer embarazada. Importancia del escrutinio de bacteriuria asintomática durante la gestación. *Perinatología Y Reproducción Humana*, *24*(3), 182–186.

Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2010/ip103e.pdf>

- Garnica, E., & Moreno, M. (2009). Infección urinaria transgestacional asociada a sepsis neonatal, *63*(8169), 4.
- Guerrero, C. (2009). Sepsis neonatal, *XXI*, 57–68.
- Herbst, A., & Källén, K. (2007). Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstetrics and Gynecology*, *110*(3), 612–618. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000277632.36186.84>
- INEC-2011. (2013). Indicadores Ecuador.
- INEC Económicas, I. E. (2013). Compendio Estadístico 2014. *Compendio Estadístico 2014*, *53*(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Jamieson, D. J., Theiler, R. N., & Rasmussen, S. A. (2006). Emerging Infections and Pregnancy, *12*(11).
- Kale, A., & Bonde, V. (2003). Neonatal Sepsis : An Update.
- Klag, T., Cantara, G., Sechtem, U., & Athanasiadis, A. (2016). Interleukin-6 kinetics can be useful for early treatment monitoring of severe bacterial sepsis and septic shock. *Infectious Disease Reports*, *8*(1), 1–3. <https://doi.org/10.4081/idr.2016.6213>
- Linscheid, P., Seboek, D., Nylen, E. S., Langer, I., Schlatter, M., Becker, K. L., ... K, C. N. U. (2003). In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells : A Novel Product of Human Adipose Tissue, *144*(12), 5578–5584. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0854>
- Londoño Agudelo, M. J., Niño Pulido, C. D., Hoyos Vanegas, N. A., & Jaimes Barragán, F. A. (2013). Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis, *26*(4), 457–466.
- M. Assicot, J. Raymond, H. Carsin, J. G. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *THE LANCET*, 515–518.
- Maroto, M. T. (2013). Patología urinaria y embarazo. *Hospital Universitario Virgen de Las Nieves*, 1–16.
- Méndez-gonzález, R. M., & Cervera-montejano, M. D. (2002). Comparación de la atención del parto normal en los sistemas hospitalario y tradicional, *44*(2), 129–136.
- Mesniladelee, A. du, & Champion, V. (2016). Contributions of Procalcitonin in the Treatment of Neonatal Late Onset Sepsis: A Prospective Observational Study. *Journal of Pregnancy and Child Health*, *3*(3). <https://doi.org/10.4172/2376-127X.1000256>
- Mojena, R. F. M. F. R. de la F. O. M. (2013). Factores de riesgo de la sepsis en el recién nacido. *Revision Bibliográfica*, *17*(2), 1–9.
- Moreno, S., & Retana, A. (2010). MOTIVOS DE INGRESO DE UNA RECIÉN NACIDO EN UNA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, 3–4.

- Moullec, J. M. Le, Jullienne, A., Chenais, J., Lasmoles, F., Guliana, J. M., Milhaud, G., & Moukhtar, M. S. (1984). The complete sequence of human procalcitonin, *167*(1), 93–97.
- Nasir, I. A., Mele, H. U., Babayo, A., & Yahaya, F. (2015). Serum Procalcitonin Assay for Investigations and Clinical Management of Neonatal Sepsis: A Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, *1*(1), 3–11. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554969>
- Ochi, F., Higaki, T., Ohta, M., Yamauchi, T., Tezuka, M., Chisaka, T., ... Ishii, E. (2014). Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates. <https://doi.org/10.1111/ped.12505>
- P. Maruna, K. Nedělníková, R. G. (2000). Physiology and Genetics of Procalcitonin. Retrieved from [http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49\\_Suppl\\_1/49\\_S57.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49_Suppl_1/49_S57.pdf)
- Patricia, D., & Dpto, F. (2006). Mucho más Procalcitonina ( PCT ) Su utilidad como biomarcador de la sepsis, 2596.
- Pérez Solís, D., López Sastre, J. B., Coto Cotallo, G. D., Diéguez Junquera, M. <sup>a</sup>., Deschamps Mosquera, E. M. ., & Crespo Hernández, M. (2006). Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *Anales de Pediatría*, *64*(4), 349–353. <https://doi.org/10.1157/13086523>
- Plaza-garcía, M., Teresa, C., & Romero, Á. (2013). de segundo nivel de atención, *80*, 93–97.
- Pública, M. de S. (2008). Plan Nacional de Reducción Acelerada de la Mortalidad Materna y Neonatal.
- Ramirez, S. I., & Pharm, D. (2014). Procalcitonin : A reliable predictive biomarker to diagnose early-onset neonatal sepsis ?, 1–19.
- Rios-castillo, I., Cerezo, S., Corvalán, C., Martínez, M., & Kain, J. (2015). Original Article Risk factors during the prenatal period and the first year of life associated with overweight in 7-year-old low-income Chilean children, 595–605. <https://doi.org/10.1111/mcn.12024>
- Roberto Barba Evia, J. (2008). www.medigraphic.com Su papel como biomarcador de sepsis. *Rev Mex Patol Clin Col. Industrial*. *97150. Tel*, *55*(3), 157–167.
- Romero, M. C. (2011). Mesa Redonda : Diagnóstico clínico en Pediatría Marcadores biológicos de infección neonatal, *51*, 114–117.
- Sánchez-garduño, J. (2016). Procalcitonina y sepsis neonatal : aspectos clínicos y del laboratorio, *63*(3), 148–154.
- Sánchez, L., & Elorza, D. (2011). riesgo infeccioso . Actitud diagnóstica, *9*(4), 239–248.
- Sánchez Nuncio, H. R., Pérez Toga, G., & Pérez Rodriguez, F. (2005). Impacto del control prenatal en la morbilidad y mortalidad neonatal, *43*.
- Shah, B. A., & Padbury, J. F. (2014). An old problem with new insights, *5*(1), 170–178.

- Shane, A. L., Sánchez, P. J., & Stoll, B. J. (2017). Neonatal sepsis, *6736*(17), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
- Shiferaw, B., Ebisa, B., Krishan, K., Boutin, A., & Frieri, M. (2016). The Role of Procalcitonin as a Biomarker in Sepsis. *The Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, *2*(1), 1–4.
- SICUE, A., & Rodríguez, B. (2016). *Proyecto De Investigación: Seguridad del parto planificado Domiciliario en Canarias. Estudio de Cohorte Prospectivo*. Retrieved from [https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/3710/¿Manejamos correctamente el Metotrexato en el ambito de Atencion Primaria del Area de Salud de Tenerife.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/3710/¿Manejamos%20correctamente%20el%20Metotrexato%20en%20el%20ambito%20de%20Atencion%20Primaria%20del%20Area%20de%20Salud%20de%20Tenerife.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Stocker, M., Fontana, M., el Helou, S., Wegscheider, K., & Berger, T. M. (2010). Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial. *Neonatology*, *97*(2), 165–174. <https://doi.org/10.1159/000241296>
- Torres, L. S., & Gamboa, D. Á. (n.d.). Inmunología perinatal Resumen.
- Zahedpasha, Y., Kacho, M. A., & Hajiahmadi, M. (2009). Procalcitonin as a Marker of Neonatal Sepsis, *19*(2), 117–122.
- Zea-vera, A., & Ochoa, T. J. (2015). Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis, 1–13. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu079>
- Zsolt, Becze . Zsolt, Molnar. János, F. (2016). The Molecular Basis of Procalcitonin Synthesis in Different Infectious and Non-Infectious Acute Conditions, *3*(2), 3–6. <https://doi.org/10.15406/jhvr.v.2016.03.00085>

# ANEXOS

## FLUJOGRAMA UTILIZADO EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL IESS IBARRA DE MANEJO ANTIBIOTICO SEGÚN PCT

