

# **UNIVERSIDAD DE CUENCA**

## **FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

### **POSTGRADO EN PEDIATRÍA**

**UTILIZACIÓN DE LA PROCALCITONINA COMO INDICADOR PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS TEMPRANA EN NEONATOS QUE  
PESEN MENOS DE DOS MIL GRAMOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE  
NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO  
CUENCA, JULIO 2007- DICIEMBRE 2007.**

**VALORACIÓN DE LA PROCALCITONINA SEMICUANTITATIVA EN EL  
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS TEMPRANA**

**Tesis previa a la obtención del  
Título de Especialista en Pediatría**

**AUTORES:**

**DR. GEOVANNY RENE ABRIL IDROVO  
DR. JHON MAURICIO CHIMBO NARANJO  
DR. PAUL ESCALANTE CANTO**

**DIRECTORA:**

**DRA. ELVIRA PALACIOS**

**ASESOR:**

**DR. GUIDO PINOS**

**CUENCA – ECUADOR  
2008**

## ***RESPONSABILIDAD***

Los conceptos, datos y conclusiones consignados en el presente estudio son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Dr. Geovanny Abril Idrovo.

Dr. Jhon Chimbo Naranjo.

Dr. Paúl Escalante Canto.

## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermanos quienes han sido mi apoyo incondicional en todo momento para llegar a cumplir esta meta.

Geovanny.

A mi hijo John David que siempre esta en mi corazón. A mis padres quienes con esfuerzo y amor me ayudaron a lograr mis sueños.

Jhon.

Para Ariana la niña que me alumbra en las mañanas y Eugenia la mujer que me acelera el corazón.

Gracias por su cariño y comprensión.

Paúl.

## **AGRADECIMIENTOS**

Expresamos nuestros más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que colaboraron con el desarrollo de este trabajo. A todo el personal de la unidad de neonatología y laboratorio del hospital Vicente Corral Moscoso por su apoyo incondicional y en especial a los directores de este proyecto:

Dra. Elvira Palacios.

Dr. Guido Pinos.

## INDICE

RESUMEN .....	1
SUMMARY .....	3
1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	5
2.- MARCO TEORICO .....	13
2.1.- CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS DEL FETO Y R.N. .....	13
2.2.- FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS NEONATAL ...	16
2.3.- FORMAS DE CONTAGIO DE SEPSIS NEONATAL..	23
2.4.- DEFINICIÓN DE SEPSIS NEONATAL .....	24
2.5.- SEPSIS NEONATAL PRECOZ .....	25
2.6.- FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN .....	27
2.7.- FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS .....	32
2.8.- CASCADA DE LA INFLAMACIÓN .....	39
2.9.- MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN .....	46
2.10.- PROTEÍNA C REACTIVA .....	57
2.11.- PROCALCITONINA .....	59
2.12.- HEMOCULTIVO .....	66
3.- HIPÓTESIS .....	79
4.- OBJETIVOS .....	80
5.- METODOLOGÍA .....	82

5.1.- TIPO DE ESTUDIO.....	82
5.2.- VARIABLES.....	82
5.3.- UNIVERSO .....	86
5.4.- MÉTODOS Y TÉCNICAS .....	87
6.- RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	94
7.- DISCUSIÓN .....	124
8.- CONCLUSIONES .....	137
9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	140
10.- ANEXOS .....	154
11.- BIBLIOGRAFIA CITADA .....	160

## **RESUMEN**

### **Objetivo**

Demostrar la discriminación diagnóstica de la procalcitonina semicuantitativa en el diagnóstico de sepsis temprana, confirmada con hemocultivos en recién nacidos con peso menor de 2000 gramos.

### **Materiales y Métodos**

Se realizó un estudio para evaluación de capacidad de discriminación de prueba diagnóstica, en una población de 75 recién nacidos con peso menor a 2000 gramos, ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. El grupo de estudio estuvo conformado por neonatos de edad comprendida entre 6 y 24 horas de vida. Las diferentes pruebas: procalcitonina semicuantitativa, hemocultivos y hemograma fueron realizadas en el laboratorio del hospital. Los datos fueron recolectados, por los autores, en un formulario estructurado y analizados con el software SPSS.

### **Resultados**

De los casos estudiados 44 neonatos presentaron el 58.7% fueron de sexo masculino y 31(41.3%) de sexo femenino. De los 15 neonatos que resultaron positivos al hemocultivo 10 fueron hombres (66.7%) y 5 mujeres (33.3%). La diferencia de proporciones dio un  $X^2$  de 0.495, con una  $p=0.482$ . En lo que respecta a los factores de riesgo de sepsis neonatal

relacionados con la madre y con el recién nacido no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Con relación a otros criterios para diagnóstico sepsis neonatal: el recuento plaquetario proporcionó un Chi cuadrado de 10.0, con una  $p=0.005$  (Test por continuidad de Yates); RP 3.9 (IC 95% 1.7-9.2). El recuento leucocitario proporcionó un valor  $p=0.001$  (Test exacto de Fisher), RP 6.5 (IC 95% 3.7-11.1). El valor del PCR proporcionó una  $p=0.024$  (Test exacto de Fisher), RP 4.4 (IC 95% 2.1-9.5).

Del total de la muestra 15 neonatos que tuvieron hemocultivo positivo, que representó el 20%. En cuanto a los resultados proporcionados por la prueba de la procalcitonina, se encontró una sensibilidad del 93.3% (IC 95% 89.92-96.74), una especificidad del 38.3% (IC 95% 37.43-39.24), un valor predictivo positivo de 27.5% (IC 95% 26.40-28.51) y un valor predictivo negativo del 95.8% (IC 95% 93.70-97.97).

## **Conclusiones**

Con el punto de corte de 0.5ng/dl utilizado para el análisis en nuestro estudio; la prueba de PCT tiene una alta sensibilidad (93.3%), sin embargo la especificidad es baja (38.3%), lo cual indica que hay un alto porcentaje de falsos positivos.

## **Palabras clave**

Sepsis, Neonatos, Procalcitonina, hemocultivo.



## **SUMMARY**

### **Objective**

To demonstrate the discrimination diagnoses of the semi-quantitative procalcitonin the early diagnoses of sepsis, confirmed with hemo-crops in new born with smaller weight from 2000 grams.

### **Materials and Methods**

I realized a study for evaluation of capacity of discrimination of diagnoses test, in a population of 75 New born with weight less than 2000 grams, entered the unit of neonatologica of the Hospital Vicente Corral Moscoso. The training group was conformed by neo-born of age between 6 and 24 hours of life. The different tests: semi-quantitative procalcitonina, hemo-crops and hemograma were realized in the laboratory of the hospital. The data were collected, by the authors, in a structured form and analyzed with software SPSS.

### **Results**

Of the studied cases 44 neo-born ones that it represented the 58,7% were of masculine sex and 31(41,3%), of feminine sex. Of the 15 neo-born ones that was positive to the hemo-crops 10 were men (66,7%) and 5 women, the 33,3%. The difference of proportions gave a  $\chi^2$  of 0,495, with one  $p=0.482$ . With regard to the risk factors of neonatal sepsis related to the mother and to new born was

not significant statistically difference found.

With regard to other criteria for neonatal diagnoses sepsis: the plaquetario count provided a squared Chi of 10,0, with one  $p=0.005$  (Test by continuity of Yates); RP 3,9 (IC 95% 1.7-9.2). The leucocytary count provided a value  $p=0.001$  (exact Test of Fisher), RP 6,5 (IC 95% 3.7-11.1). The value of the PCR provided one  $p=0.024$  (exact Test of Fisher), RP 4,4 (IC 95% 2.1-9.5).

Of the total of the sample 15 neo-born that had positive hemo-crop that represented 20%. As far as the results provided by the test of the procalcitonina, it was found a sensitivity of the 93,3% (IC 95% 89.92-96.74), a specificity of the 38,3% (IC 95% 37.43-39.24), a positive predictive value of (27,5% IC 95% 26.40-28.51) and a negative predictive value of the 95,8% (IC 95% 93.70-97.97).

## **Conclusions**

With the point of it cuts of 0.5ng/dl used for the analysis in our study; the test of PCT has a high sensitivity (93,3%), nevertheless the specificity is low (38,3%), which indicates that there is a high percentage of false positives.  
Key words Sepsis, Neo-born, Procalcitonin, hemo-crops

## **1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección del recién nacido localizada o generalizada ocupa por su prevalencia y mortalidad un lugar destacado en la patología perinatal, sigue siendo responsable en la actualidad de altas tasas de morbilidad y mortalidad. En un estudio multicéntrico realizado por la sociedad española de neonatología sobre sepsis la mortalidad en infecciones de transmisión vertical es de 8.8% y en las de transmisión horizontal del 9.9%.

Según la OMS del total de recién nacidos vivos en países en vías en desarrollo aproximadamente el 20% evoluciona con infección y de estos el 1% fallece debido a sepsis neonatal. Sabemos además que según la OMS de la mortalidad infantil, el 30 a 40% es causada por infecciones, la mayoría es producida por sepsis temprana.

De la sepsis temprana el 30 a 40% evoluciona en forma fatal y en la tardía en menos del 10%.

La incidencia de sepsis en países desarrollados oscila entre 1/500 a 1/1600 recién nacidos vivos; en hospitales

especializados oscila alrededor de 1/1000 recién nacidos a término y 1/230 en recién nacidos de bajo peso, entre prematuros de 1000 a 1500 gramos se ha reportado 164/1.000 nacidos vivos.

En Chile, la sepsis en el período de recién nacido constituye la segunda causa de muerte y tiene una incidencia que varía entre 1 a 8 por 1000 recién nacidos vivos.

La sepsis neonatal es una de las causas más frecuentes de hospitalización en el Servicio de Neonatología del Instituto Especializado de Salud del Niño (IESN) de Chile. Luego de las malformaciones congénitas, las infecciones constituyeron la mayor causa de muertes neonatales en el periodo 1999 -2002.

En el Perú, la mortalidad infantil ha disminuido en los últimos 10 años, pero la mortalidad neonatal en menor proporción. (1)

En la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso durante doce meses encontramos un total de 516 casos ingresados con diversas patologías, de los cuales 177 son menores a dos mil gramos lo que corresponde al 34,3% del

total de ingresados, de estos últimos 40 neonatos fueron diagnosticados de sepsis, correspondiendo al 22.5% del total de recién nacidos menores a dos mil gramos.

Es muy importante también conocer los diferentes factores de riesgo, tanto maternos como relacionados con el recién nacido que pueden conducir al proceso de sepsis. Es así que Gutierrez Muñoz, estudió los factores de riesgo de sepsis neonatal, en México en el hospital regional 1 de Octubre ISSSTE, donde realizó un estudio de casos y controles, se tomaron como factores de riesgo a la rotura prematura de membranas, edad gestacional, peso al nacimiento, infecciones de vías urinarias y vaginales en la madre; en el recién nacido se tomó como factores de riesgo al Apgar menos de 7 a los 5 minutos, uso de venoclisis, sondaje nasogástrico, intubación endotraqueal; sacaron como conclusiones que las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas, pero, sin embargo solo el Apgar menos de 7 a los 5 minutos mostró ser el único factor de riesgo para el desarrollo de sepsis.(2)

En nuestro medio como recurso diagnóstico de laboratorio se utiliza el hemograma y reactantes de fase aguda como el PCR, el mismo que se ha comprobado que tiene una sensibilidad y especificidad de 58%.<sup>(3)</sup> lo que dificulta el diagnóstico temprano de procesos infecciosos en neonatos. Además para la confirmación de la sepsis se utiliza la prueba de oro (hemocultivo); sin embargo los resultados entregados por los diferentes laboratorios llegan a las 72 horas de realizados, lo que dificulta aún más el diagnóstico temprano de sepsis neonatal y por tanto no pueden emplearse para tomar decisiones en cuanto a tratamiento.

Por lo anterior surge la necesidad de utilizar marcadores de fase aguda más sensibles y específicos que nos orienten a tener un diagnóstico más oportuno y de esta forma evitar mayor mortalidad.

Creemos que un marcador ideal de infección debe ser económico, de alta sensibilidad y especificidad, correlacionarse con la severidad de la infección y ayudar a evaluar la

eficacia de las medidas terapéuticas. La utilización de un método semicuantitativo, que puede realizarse rápidamente, sin requerir de equipamiento sofisticado ni metodología de alta complejidad, puede permitir controlar la evolución y cambiar conductas terapéuticas, anticipándose a las modificaciones de la condición clínica del paciente. (4).

Existen pocos marcadores inflamatorios que logren evidenciar la presencia de infección en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La Procalcitonina (PCT) ha mostrado ser un parámetro útil en este sentido. (5).

La procalcitonina, una proteína que se usa como marcador de infecciones bacterianas en el periodo neonatal, puede convertirse en un eficaz instrumento para determinar si existe infección aguda.(6)

Por esta razón se realizaron estudios en diferentes partes del mundo que a continuación las mencionamos:

D. Pérez Solís, en el Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, efectuó un estudio prospectivo realizado en una unidad

de cuidados intensivos neonatales, donde se incluyeron 20 casos de sepsis nosocomial y 20 controles, se estudiaron los niveles de PCT, en la conclusión tomaron como punto de corte óptimo de la PCT a  $\geq 0,65$  ng/ml y se encontró una sensibilidad del 85 %; especificidad del 80 %; VPP 81%, VPN 84.2% (7)

Pastor Peidróa J en el hospital Universitario San Juan de Alicante, España, efectuó un estudio prospectivo sobre un total de 123 recién nacidos ingresados en la unidad neonatal de forma consecutiva durante un periodo de dos años, los que presentaron algún factor de riesgo de infección, concluyeron en su estudio que el mejor punto de corte de la procalcitonina fue de 2 ng/ml, y se obtuvo una sensibilidad del 100 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 65-100), una especificidad del 82 % (IC 95 %: 74-88), VPP = 25 % (IC 95 %: 13-44), VPN = 100 % (IC 95 %: 96-100).

Blommendahl et al, encontraron en un estudio de 169 recién nacidos, con un punto de corte de PCT de 1 ng/ml, se encontró



una sensibilidad del 77 %, una especificidad del 62 %, VPP del 16 %, VPN fue del 97 %.(8)

López Sastre estudió a 100 neonatos con sospecha de sepsis nosocomial de entre 4 y 28 días de vida ingresados en los servicios de neonatología de 13 hospitales de tercer nivel de España durante un período de 1 año, se midió la concentración de PCT mediante análisis inmunoluminométrico, los puntos de corte óptimo para la PCT de acuerdo con las curvas ROC fueron 0,59 ng/mL en el momento de la sospecha de infección (sensibilidad 81,4%, especificidad 80,6%), 1,34ng/mL a las 12-24 h (sensibilidad 73,7%,especificidad 80,6%) y 0,69 ng/mL a las 36-48 h (sensibilidad 86,5%, especificidad 72,7%) para el diagnóstico de sepsis de origen nosocomial.(9)

Otro estudio realizado en un Hospital Infantil de México se llegó a la conclusión que la PCT semicuantitativa tenía una sensibilidad y especificidad en este estudio fue 82 y 89%; valor predictivo positivo (VPP) de 90% y valor predictivo negativo (VPN) de 80%.(10)

Otro estudio realizado en España con la PCT semicuantitativa revela que tuvo una sensibilidad y especificidad del 78% y 80% respectivamente con un VPP del 90% y un VPN del 62% para el diagnóstico de sepsis en neonatos. (11)

Por lo demostrado en las investigaciones antes descritas creemos que realizar un estudio utilizando la PCT semicuantitativa en nuestro medio mejoraría radicalmente el diagnóstico temprano de sepsis en neonatos.

## **2.- MARCO TEÓRICO**

### **2.1 CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS DEL FETO Y RECIÉN NACIDO**

El periodo neonatal es un momento muy vulnerable para el lactante, ya que se encuentran completando muchos de los ajustes fisiológicos necesarios para su vida extrauterina. Las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad neonatales subrayan la fragilidad de la vida durante este periodo. La transición del recién nacido desde la vida intrauterina a la extrauterina requieren muchos cambios bioquímicos y fisiológicos. Al dejar de depender de la circulación materna a través de la placenta, se produce una activación de la función pulmonar para que se instaure un intercambio respiratorio autosuficiente de oxígeno y anhídrido carbónico. También pasa a depender de su función gastrointestinal para la absorción de alimentos, de su función renal para la excreción de los productos de desecho y para el mantenimiento de la homeostasis química, de su función hepática para la neutralización y excreción de sustancias tóxicas

y de la función de su sistema inmunitario para la protección contra las infecciones. (12).

Al nacimiento, el niño tiene su sistema inmunológico completo y maduro por lo que es capaz de responder a los estímulos antigénicos (13). Pero carece de memoria inmunológica debido a que, en condiciones normales, el feto está exento de estímulos producidos por antígenos extraños. Dicha memoria se va adquiriendo a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos.

El feto tiene la facultad de sintetizar inmunoglobulinas en las primeras etapas de la gestación. Van Furth demostró la producción de IgM e IgG en el bazo humano, después de la vigésima semana de gestación.

Los recién nacidos prematuros son deficientes en IgG debido a que el paso transplacentario se da principalmente en las últimas 4 - 6 semanas de gestación.

La concentración de IgM en el recién nacido pretérmino menor de 28 semanas de gestación es de 6 mg/dl en promedio,

aumentando a 11 mg/dl en el recién nacido a término (14). En el periodo postnatal, las concentraciones de IgM aumentan en forma rápida, probablemente como respuesta a los estímulos antigénicos, de tal manera que al año de edad se estima que se alcanza el 59% del valor de IgM del adulto (15). Esto es similar en los recién nacidos prematuros y a término.

El recién nacido es más propenso a las infecciones, entre otras razones, por la deficiente habilidad de los leucocitos polimorfonucleares para responder adecuadamente al estímulo quimiotáctico. Además existe anormalidad en la adherencia leucocitaria y alteración en la migración (16).

Es por este motivo que en el periodo neonatal la infección permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad, a pesar de los grandes adelantos en el cuidado intensivo neonatal y el uso de antibióticos de amplio espectro.

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de los signos sistémicos de infección acompañados de bacteriemia durante el primer mes de vida.

La sepsis neonatal precoz se presenta generalmente como una enfermedad fulminante y multisistémica durante los primeros cuatro días de vida. (17)

## **2.2 FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL**

Dentro de los factores de riesgo para la sepsis neonatal tenemos los más importantes:

### **Rotura prematura de membranas mayor a 18 horas**

**(RPM):** el riesgo de sepsis neonatal aumenta aproximadamente 10 veces sobre la línea de base hasta una tasa de 1% para sepsis comprobada y 2% para sospecha de sepsis. El riesgo de sepsis comprobada con RPM en el prematuro aumenta a 4 - 6%. Un Apgar a los 5 minutos menor a también aumenta el riesgo de sepsis a 3 - 4%.

**Tipo de nacimiento: parto:** Durante el proceso del parto, o antes si se rompen las cubiertas ovulares, el feto/recién nacido (RN) queda bruscamente expuesto a una gran variedad de agentes microbianos presentes en el canal del parto que son potencialmente patógenos. A pesar de la relativa inmadurez de

sus mecanismos inmunitarios, los RN, por lo general, superan con éxito esta prueba de fuego y los microbios no suelen atravesar la barrera cutáneo-mucosa (piel, mucosa del tracto digestivo, mucosa del tracto respiratorio superior). A pesar de ello y de los avances experimentados en su diagnóstico y tratamiento, la patología infecciosa neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en este período de la vida (sobre todo en el recién nacido prematuro).

A partir del canal del parto se pueden transmitir infecciones mediadas por virus citomegalovirus, VIH, virus de la hepatitis B, papovavirus, papovavirus, virus del herpes simple) y sobre todo por bacterias (Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, enterococos y muchas otras). El verdadero reservorio de las bacterias que colonizan el canal genital es el recto, a partir del cual alcanzan las mucosas del tracto genital. La trascendencia de la colonización no estriba solo en que son capaces de transmitirse verticalmente al feto y/o recién nacido, sino que también son capaces de provocar

complicaciones infecciosas en la madre (endometritis y sepsis posparto) y complicaciones evolutivas durante el embarazo (corioamnionitis, rotura de las membranas ovulares y amenaza de parto prematuro).

Algunos gérmenes se han relacionado fundamentalmente con el desarrollo de estas complicaciones obstétricas (*Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*),

Todas estas situaciones se engloban en el concepto de "factores obstétricos que comportan riesgo de infección para el feto y el recién nacido" y suponen un problema al que nos tenemos que enfrentar con mucha frecuencia los pediatras.

**Corioamnionitis/ fiebre materna:** se define como la presencia de fiebre materna mayor de 37.5 grados con 2 ó más de los siguientes hallazgos: taquicardia fetal, sensibilidad uterina, descarga vaginal fétida o leucocitosis materna. La incidencia de sepsis neonatal cuando existe corioamnionitis va de 3 – 20 %, con odds ratio de 6:42 (2.32–17.8).



### **Colonización materna con Estreptococo grupo B (EGB):**

la colonización materna EGB sin complicaciones clínicas y sin profilaxis antibiótica, tiene un riesgo de sepsis de 1 % que aumenta a 4 - 7% en presencia de complicaciones clínicas como rotura de membranas, fiebre materna ó prematuridad y tan alto como 20 % en presencia de corioamnionitis.

**Infecciones vaginales y urinarias:** Se ha demostrado que las infecciones vaginales y urinarias en la madre son un factor de riesgo importante para la presencia de partos pretérmino, RPM y por consiguiente procesos infecciosos en el recién nacido.

El verdadero reservorio de las bacterias que colonizan el canal genital es el recto, a partir del cual alcanzan las mucosas del tracto genital. La trascendencia de la colonización no estriba solo en que las bacterias son capaces de transmitirse verticalmente al feto y/o recién nacido, sino que también provocan complicaciones infecciosas en la madre (endometritis

y sepsis posparto) y complicaciones evolutivas durante el embarazo (18)

**Peso de nacimiento.** Aislado constituye el más importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal. Comparado con la incidencia general de infección, es de hasta 26 veces para el grupo de menos de 1000 gramos. El riesgo de infección para recién nacidos pretérmino es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término. (19)

**Intubación intratraqueal:** Realizada sin la debida asepsia, las aspiraciones intratraqueales y la utilización de respiradores constituyen factores de riesgo de contaminación.

**Sondas nasogástricas:** Tiene relevancia en la contaminación de la luz y mucosa digestiva.

**Prematuridad:** el Odds ratio de desarrollar sepsis EGB en edades gestacionales menores de 37 semanas es 4.8 en relación a incidencia de RN a término.

**Sexo masculino:** Recién nacidos de sexo masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que recién nacidos de sexo femenino.

(20)

**APGAR menor de 7:** La medición de Apgar menor de 7, a los 5 minutos se ha considerado como un factor de riesgo para la presencia de sepsis neonatal

**Otros factores de riesgo:** asfixia perinatal en rotura prematura de membranas y no fácilmente explicada por causa obstétrica como desprendimiento placentario, el sexo masculino y olor pútrido de líquido amniótico (bacterias anaeróbicas) aumentan riesgo de sepsis neonatal.

Los factores de riesgo son sumatorios, ruptura prolongada de membranas (RPM) más otros dos factores de riesgo aumenta el riesgo de sepsis 25 veces.

**Tabla 1**

**Factores de riesgo de sepsis neonatal**

<b>Factores de riesgo</b>	<b>Incidencia de sepsis comprobada</b>
RPM > 18 hours	1%
Maternal + EGB (preprophylaxis era)	0.5%–1%
Maternal + EGB (in prophylaxis era)	0.2%–0.4%
Maternal + EGB y RPM, fever o pretermino	4%–7%
Corioamnionitis	3%–8%
EGB y corioamnionitis	6%–20%
RPM+ pretérmino	4%–6%
RPM + bajo score Apgar	3%–4%

**Autor: Cuba Nadia, Arequipa, Perú, sepsis neonatal, 1997. (21)**

## **2.3 FORMAS DE CONTAGIO DE LA SEPSIS**

Una vez en la sangre, las bacterias u hongos pueden ser destruidas por las defensas del RN o por el contrario continuar dividiéndose de forma logarítmica y dar lugar a sepsis neonatal; en relación con el modo de contaminación, se deben diferenciar:

**Sepsis de transmisión vertical:** son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno que contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.

**Sepsis nosocomial:** son debidas a microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología que son transportados al niño por el personal sanitario (manos contaminadas) y/o por el material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado.

## **2.4 DEFINICIÓN DE SEPSIS**

Es la infección aguda con manifestaciones toxico-sistémicas, ocasionadas por la invasión y proliferación de bacterias dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos que ocurre dentro de las primeras cuatro semanas de vida y es demostrada por hemocultivo positivo.(22)

Es un síndrome clínico caracterizado por signos de infección sistémica, acompañados por bacteriemia. *Bacteriemia* es la presencia de bacterias en sangre independientemente de los síntomas clínicos. Debido a la sutileza e inespecificidad de los signos de infección en este período de la vida, los términos septicemia y bacteriemia suelen considerarse sinónimos. (23)

Las infecciones neonatales pueden clasificarse según el agente causal y por el momento en el que se produce el contagio(24).

Casi todas las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto. Sin embargo, en los últimos decenios, con los avances en el

cuidado intensivo neonatal y la supervivencia de neonatos de muy bajo peso que requieren periodos de hospitalización muy prolongados, la incidencia de infección tardía ha aumentado en todas las unidades neonatales. (25)

## **2.5 SEPSIS NEONATAL PRECOZ**

Las infecciones perinatales precoces se adquieren antes o durante el momento del parto. La transmisión es vertical y generalmente los microorganismos responsables son los que colonizan el canal del parto (Estreptococos del grupo B, E.coli, Streptococcus faecalis, Listeria monocitogenes, H. influenzae, Clamidia y Mycoplasma). Por tanto, se consideran factores de riesgo el parto prematuro, la rotura prematura de membranas, los síntomas subjetivos de corioamnionitis (dolor uterino, liquido fétido, taquicardia fetal >160 latidos por minuto), la fiebre materna ante e intraparto y la infección urinaria materna o la colonización materna por microorganismos patógenos.

Con frecuencia encontramos en RN con sepsis más de un factor de riesgo.

Aunque en algunos RN los síntomas son inespecíficos y de inicio lento (mala tolerancia, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia etc.), la sintomatología más frecuente es el distress respiratorio grave, que con frecuencia precisa ventilación mecánica, acompañado de hipotensión arterial y acidosis metabólica. Estos pacientes pueden evolucionar a shock séptico y fallo multiorgánico. En RN con infección por estreptococo B puede producirse además hipertensión pulmonar persistente, secundaria a vasoespasmo pulmonar asociado a niveles elevados de tromboxanos y leucotrienos.

Cuando la infección se adquiere en el canal del parto los síntomas aparecen generalmente en la primera semana de vida y con mucha mayor frecuencia antes de los tres días. La infección del líquido amniótico puede dar lugar a infección fetal, causante de sufrimiento fetal agudo y/o de un cuadro de dificultad respiratoria inmediata al nacimiento, difícil de distinguir de la enfermedad de membrana hialina.



## **2.6 FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN**

El síndrome de respuesta inflamatoria relacionada con la sepsis se debe a la lesión tisular que aparece en el recién nacido en respuesta a ciertos productos bacterianos como la endotoxina de las bacterias gramnegativas y el complejo del ácido lipoteicoico-peptidoglicanos de las bacterias grampositivas. Los productos bacterianos y las citocinas proinflamatorias desencadenan reacciones fisiológicas dirigidas a detener a los invasores bacterianos. (26)

La inflamación es una respuesta rápida, humoral y celular amplificada. Las citocinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Son pequeñas moléculas proteicas o glicoproteicas cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas células modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios. En el proceso séptico inducen la liberación de otras citocinas, óxido nítrico

(NO) o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leukotrienos).

Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino). Las principales citokinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), las interleukinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de citokinas por la acción de moléculas bacterianas, como la endotoxina (LPS), que son reconocidas por células del sistema inmune innato.

Los polimorfonucleares, monocitos - macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales, expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios, también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a los

tejidos injuriados junto con la síntesis y secreción de citokinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno, óxido nítrico (NO) y proteasas.

Muchos de estos mediadores secundarios son producidos también por los leucocitos. Las células endoteliales activadas y el incremento de citokinas en el medio activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales.

En la mayoría de los casos, el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera sus efectos negativos.

Eliminan los tejidos dañados, promueven el crecimiento de los tejidos y combaten organismos patógenos, células neoplásicas y antígenos extraños. Para evitar que esos mediadores desarrollen efectos nocivos por sobrestimulación, el organismo rápidamente desarrolla una respuesta antiinflamatoria. En esta reacción compensatoria intervienen citokinas antiinflamatorias, como las interleukinas 4 (IL-4), 10 (IL-10) y 11 (IL-11),

receptores solubles y antagonistas de receptores. Su efecto es menos conocido que el de los mediadores proinflamatorios, pero parece que alteran la función de los monocitos y reducen la capacidad de las células de producir citokinas proinflamatorias.

Otro componente fundamental del sistema es el endotelio. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, anti-adhesión celular y vasodilatador. Cuando son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y pro-adhesión celular.

En ocasiones la homeostasis no se restablece, iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citokinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema reticuloendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes del sitio de la injuria inicial.

Las fuerzas antagónicas entre la inflamación y la antiinflamación pueden tender a un estado de equilibrio o desequilibrio. El desequilibrio con un mayor insulto inflamatorio produce un

estado de shock profundo, con gran mortalidad, que se presenta en forma fulminante.

El predominio de la antiinflamación, lleva al paciente luego de los primeros días de la sepsis a un estado de anergia o "parálisis inmunológica". Esta situación define un cuadro llamado, en inglés, compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS), que explica el aumento de sobreinfecciones, como las producidas por catéteres o heridas. (27)

El TNF y otros mediadores de la inflamación aumentan la permeabilidad vascular, produciendo fugas capilares difusas, disminución del tono vascular y un desequilibrio entre el riego sanguíneo y las mayores demandas metabólicas de los tejidos.

En las primeras etapas de la sepsis existe una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y un descenso de la precarga, lo cual conduce a taquicardia, aumento del gasto cardiaco y una mayor amplitud de presión de pulso debido a la caída de la presión diastólica. La lesión del endotelio inducido por las citocinas conduce a una fuga de los líquidos circulantes

hacia los tejidos (tercer espacio) e intensifica la hipovolemia relativa. Desde el punto de vista clínico el paciente está caliente y presenta un pulso saltón con buen relleno capilar. En las etapas siguientes del shock séptico, las extremidades aparecen frías, con pulsos periféricos débiles, y aparece una disminución de la presión arterial que refleja la depresión miocárdica y la disminución del gasto cardiaco. A medida que el consumo de oxígeno tisular supera al aporte del oxígeno, la hipoxia tisular resultante producirá una acidosis láctica.

Con frecuencia la función pulmonar está gravemente deteriorada, y el desarrollo del pulmón del shock o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) se asocia con un pronóstico desfavorable. (28)

## **2.7 FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS**

Avances recientes en la biología molecular han permitido identificar los mecanismos íntimos por los cuales los componentes bacterianos interactúan con el sistema inmune innato para activar la respuesta inflamatoria. La reciente

identificación de la familia de los toll-like receptors (TLR), receptores de membrana que interaccionan con agentes tan diversos como endotoxina, peptidoglicanos, detritus celulares y ADN vírico, explican la capacidad del huésped de responder ante cualquier estímulo identificado como no propio. Los intentos para mejorar el pronóstico de la sepsis bloqueando estos mecanismos mediante intervenciones antiinflamatorias han demostrado en general un pequeño pero no significativo efecto beneficioso.

Básicamente la sepsis se pone en marcha cuando unos activadores procedentes de los microorganismos patógenos o de sus productos desencadenan estímulos celulares y humorales que, bien directamente o bien a través de citocinas y otros mediadores producen unos efectos biológicos que se traducen en efectos clínicos.

Estos activadores son globalmente llamados en la actualidad comportamientos moleculares asociados a patógeno o PAMP (pathogen-associated molecular patterns) y los mecanismos que

ponen en marcha pueden diferir dependiendo del germen causal.

**Sepsis por gramnegativos:** la sepsis iniciada por gramnegativos se desencadena por el lipopolisacárido conocido como endotoxina (LPS). La LPS es vertida a la circulación donde se enfrenta a una primera línea de sustancias naturales que intentan bloquear la infección: anticuerpos, albúmina, lipoproteínas de alta intensidad (HDL) y BPI (bactericidal permeability increasing protein) expresada por polimorfonucleares (PMN), monocitos/macrófagos (M/M) y eosinófilos y, sobre todo, a través de los receptores de la respuesta del sistema inmune innato expresados por dichas células. Funcionalmente estas proteínas pueden ser divididas en tres clases: segregadas, como las opsoninas, endocíticas y de señal. La mejor estudiada es la lectina que, al unirse a los carbohidratos microbianos, inicia la vía de la lectina para la activación del complemento.



La LPS que continúa circulante se une a la LBP (lipopolysaccharide binding protein) que es una proteína producida por el hígado. Este complejo va a unirse a los receptores de la pared celular CD14 (fundamentalmente de los macrófagos) iniciándose la secuencia de la señal intracelular a través del complejo TLR4, del que posteriormente hablaremos, y la proteína MD-2. En las células donde no existen receptores CD14 (como en las células endoteliales, células dendríticas, fibroblastos, células del músculo liso), esta cascada se inicia uniéndose el complejo LPS-LBP a CD14 soluble circulante en el plasma. Existen otros receptores de la pared celular que reconocen a la LPS como el MSR (macrophage scavenger receptor), canales de K<sup>+</sup>, y los receptores CD11/CD18. El CD14 está unido a la membrana por un anclaje glicosil-fosfatidilinositol que carece de dominio transmembrana, ello se obvia por proteínas identificadas como receptores tipo portazgo toll-like receptors (TLR) que inician la vía de señales que implica al

factor nuclear kappa-B (NF- $\kappa$  B) y a la subsiguiente transcripción genética.

La señal intracelular se inicia con la unión del dominio intracelular TLR llamado TIR (Toll/IL-1 receptor homology domain) a una kinasa asociada, IRAK (IL-1 receptor-associated kinase). Este proceso requiere dos proteínas de adaptación, las llamadas MyD88 (myeloid differentiation protein 88) y TIRAP (TIR domain containing adapter protein), llamada también Mal (MyD88-adapter-like protein). Y a su vez puede inhibirse por una tercera proteína llamada Tollip (Toll-intercating protein). Se produce un proceso de fosforilización y se asocia a otra proteína, TRAF6 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor-6) que activa a otra kinasa, la MAP3K (mitogen-activated protein kinase kinase kinase) para actuar sobre el complejo IKK (inhibitor KB kinase) que precisa la proteólisis a través del sistema ubiquitina del inhibidor I $\kappa$  B para que se liberen los dímeros del NF- $\kappa$  B (RelA [p65], c-Rel, RelB, p50, y p52) en el núcleo donde se hacen activos, traslocan al núcleo y permiten la

traslación, transcripción y producción de un ARNm mensajero que induzca la producción de citocinas y otras moléculas efectoras<sup>1</sup> Teóricamente una sepsis debe persistir mientras continúe la translocación nuclear de NF-κ B

Las células pueden también responder a la LPS por otra vía distinta a través de receptores intracelulares llamados proteínas NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) que también presentan dominios ricos en leucina por los que interactúa con su ligando, el muramil dipéptido (NOD2) o el muramil tripéptido (NOD1), la unidad menor de peptidoglicano común a grampositivos y a gramnegativos. La expresión tanto de NOD1 como de NOD2 genera una respuesta de la LPS pero no del ácido lipoteicoico.

**Sepsis por grampositivos:** la sepsis debida a grampositivos puede desencadenarse por dos mecanismos al menos, por producción de exotoxinas que actúan como superantígenos, o también a partir de componentes de la membrana celular que actúan como desencadenantes (peptidoglicanos, ácido

lipoteicoico, lipoproteínas, modulina soluble en fenol). Estos mediadores interactúan en la membrana celular con el TLR2 y son menos activos que la LPS considerándolos a igual peso. No obstante, no existen aún trabajos clínicos convincentes que demuestren su presencia a concentraciones similares a las que se encuentran en los estudios experimentales.

Por lo que respecta a los superantígenos, éstos son moléculas que se unen a las células presentadoras de antígeno que participan en el MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad clase II), y también a las cadenas V $\beta$  de los receptores de células T, desencadenando una producción masiva de citocinas proinflamatorias. Ejemplos reconocidos son las exotoxinas del *Staphylococcus* y del *Streptococcus* que producen el síndrome de shock tóxico. Además muestran, dependiendo de la secuencia del terminal amino de su dominio, afinidades para diferentes alelos HLA, de esa manera el superantígeno SPEA (streptococal pyrogenic exotoxin A) muestra mayor afinidad por el HLA-DQ que por el HLA-DR, lo que explicaría para algunos la

selectividad tan marcada de los síndromes de shock tóxico. Otro hecho interesante es la hipersensibilidad que se produce a la LPS tras una agresión por superantígenos que justificaría el proceder de plantear estrategias frente al LPS aunque la sepsis sea producida por grampositivos.

## **2.8 CASCADA DE LA INFLAMACIÓN**

La actuación de los factores de transcripción hacen que se liberen citocinas proinflamatorias que actuarán sobre otras células sanguíneas (linfocitos T y B, células natural killer [NK] y en un fenómeno de autorregulación sobre el propio monocito/macrófago), sobre médula ósea y sobre órganos diana (sistema nervioso central, hígado, glándulas suprarrenales, sistema adiposo, músculos estriados y probablemente sobre el sistema nervioso periférico entre otros). El episodio final tiene lugar en el territorio de la microcirculación donde las células endoteliales son a su vez estimuladas por la unión LPS-LBP-CD14 y se expresan moléculas de adhesión (ICAM, ELAM) que atraen a los polimorfonucleares que inician el rodamiento para

posteriormente fijarse a la pared e iniciar la diapédesis hacia el foco infeccioso, mientras que por otro lado se produce una mayor cantidad de óxido nítrico (NO) no sólo de forma constitutiva sino fundamentalmente a partir de la NO-sintetasa inducible de los monocitos y otras células y alteraciones en la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación y de la fibrinólisis (antitrombina III [AT-III], factor tisular, trombomodulina, proteína C) que conducen al atrapamiento de plaquetas y bloqueo de capilares, junto a la liberación de sustratos lipídicos como son la sobreproducción de prostaglandinas, especialmente de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, además de producción del PAF (platelet activating factor). Este mecanismo inflamatorio desencadena los efectos clínicos conocidos de fiebre, escalofríos, trastornos de la conciencia entre otros, y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que es modulado por el propio organismo por diferentes líneas de regulación:

- Bloqueo de la LPS por la proteína incrementadora de la permeabilidad (BPI).
- Inhibición de la tirosinquinasa y de la proteinkinasa C.
- Producción de receptores solubles al factor de necrosis tumoral (TNF).
- Producción de IL-1 ra.
- Producción de citocinas antiinflamatorias como son la IL-4, IL-10 y factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$  ).

El bloqueo del TNF- $\alpha$  , aun cuando sobre el esquema general de la sepsis parece una diana terapéutica clara, no se ha mostrado muy satisfactorio en diferentes estudios.

**Papel de las citocinas en la sepsis:** las citocinas conforman un sistema de modulación de respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias de tal forma que regulan la respuesta del huésped a la sepsis. Algunas de ellas pueden ser detectadas únicamente en situaciones de shock séptico, mientras que otras presentan concentraciones plasmáticas elevadas en sepsis o sepsis grave. Esto podría explicarse por el hecho de que, por

ejemplo, el TNF, y la IL-1  $\alpha$  y  $\beta$  se piensa que son producidas por un mecanismo paracrino, por lo que sus niveles plasmáticos no se correlacionan de forma estrecha con su acción mientras que otras como la IL-6 tienen una actividad de mayor ámbito sistémico además de su ambivalencia al comportarse bien como mediador proinflamatorio o bien como antiinflamatorio dependiendo de cada situación.

Muchas de las citocinas tienen sus propios receptores individuales que están localizados en las membranas celulares y se unen al dominio extracelular de su receptor activando las tirosinquinasa intracelulares. Una vez que la señal se ha iniciado, la citocina con su componente extracelular del receptor se disocia y forma un complejo soluble que puede ser detectado en el plasma. La regulación de las citocinas puede hacerse bien por la modulación de su actividad a través de sus antagonistas plasmáticos o por un sistema de retroalimentación por los miembros distales de la vía de las citocinas sobre los miembros



más proximales, tanto de forma directa como indirectamente a partir de hormonas.

Dado el desarrollo en el estudio de las citocinas actualmente se pueden detectar más de 50 de ellas en el plasma. No obstante, queda por determinar la función o funciones de buena parte de ellas así como la ambivalencia dependiendo de las condiciones del medio donde se está desarrollando el proceso inflamatorio.

**Apoptosis en la sepsis:** dentro de los mecanismos contrarreguladores se halla la apoptosis. Esta apoptosis que se produce en la sepsis en los linfocitos B, células T CD4, células dendríticas y células epiteliales gastrointestinales (29), lleva a una inducción de anergia o de producción de citocinas antiinflamatorias que dificultan o disminuyen la respuesta al patógeno, ya que se produce, por lo que respecta a linfocitos y células dendríticas, cuando cabría esperar la expansión clonal de los mismos y ello lleva a un descenso en la producción de anticuerpos (linfocitos B), en la activación de los macrófagos (CD4) y en la presentación de antígenos (células dendríticas).

Inversamente, la necrosis celular estimula la respuesta inmune y aumenta las defensas frente a los gérmenes. Por lo que respecta a los mecanismos de producción de apoptosis, ésta puede ser inducida por falta de estimulación antiapoptótica que lleva a una pérdida de la estructura de la mitocondria y liberación de citocromo C y estimulación del factor APAF-1 (apoptotic protease-activating factor), o por ligandos que se unen a los receptores de la familia TNF tales como el TRAIL (TNF-Related Apoptosis- Inducing Ligand) y el FAS-L. Ambos mecanismos desencadenan la cascada de las caspasas que conlleva la degradación de los materiales genéticos y las proteínas celulares estructurales, formándose cuerpos apoptóticos que son destruidos por los fagocitos circundantes. Probablemente, la apoptosis de linfocitos se deba a la liberación endógena de corticoides inducidos por la agresión.

**Cascada del complemento:** en la sepsis, tanto la LPS como inmunocomplejos circulantes, reactantes de fase aguda o receptores como el ya referido lectina unida a manano, inducen

activación de ambos sistemas del complemento. El objetivo es el ataque a las membranas del complejo C5b-9 formando poros y propiciando su destrucción. El C5a tiene distintas acciones con trascendencia proinflamatoria. En la sepsis, el C5a se encuentra más elevado cuanto más grave es el cuadro séptico y esa elevación se relaciona de forma directa con la supervivencia y el fallo de órganos. La producción de C5a en la sepsis en seres humanos se asocia a un efecto procoagulante y a una alteración de la génesis de citocinas y de la actividad sobre la producción de aniones superóxidos por los neutrófilos, liberación de enzimas granulares por los fagocitos y efectos de vasodilatación y aumento de la permeabilidad por lo que se ha planteado una línea de tratamiento bloqueándolo. En estudios animales estos trabajos han mostrado una mejoría de la supervivencia. Queda pues constatar estos resultados en la clínica.

Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la sepsis hacen que, ante el abrumador aporte de datos provenientes de la investigación básica y experimental, la aplicabilidad de los

mismos a la clínica requieran una meditación prudente dada la dificultad en la identificación de cuál o cuáles puedan ser los mecanismos o los sustratos principales que produzcan una modificación sostenida y reproducible en la respuesta inflamatoria y lo que es más importante en su trascendencia sobre la supervivencia de la sepsis. La experiencia previa bloqueando diferentes mediadores no ha llevado más que a la insatisfacción y a la decepción. El descubrimiento de posibles nuevos objetivos terapéuticos tales como la HMGP-1, el MIF, el C5a, alienta, no obstante, expectativas diferentes para su introducción en la clínica en un futuro próximo(30).

## **2.9 MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN**

La reacción del recién nacido frente a la infección aumenta la respuesta inflamatoria y la función del sistema inmunológico, reduciendo al mismo tiempo la replicación de los microorganismos. Por eso no es de extrañar que los pocos marcadores de la inflamación que existen hagan referencia a nivel de ciertas citocinas, que actúan como PE, como la IL-6 y el

TNF y otros marcadores inflamatorios como la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), la neopterinina, la elastasa y la fosfolipasa A2.

Cada uno de estos parámetros tienen un perfil de inducción específico y características propias frente a distintas enfermedades. Y por ser las que vamos a estudiar en esta investigación Por ello analizaremos uno a uno, sobre todo las que vamos a utilizar en esta investigación.

### **Recuento de leucocitos**

El número de leucocitos totales, incluso con cifras  $<5000$  ó  $>20.000$ , no es un buen índice predictivo de sepsis, arrojando un 50% de errores diagnósticos. Por el contrario, tiene gran valor el recuento de neutrófilos, tanto inmaduros como totales, así como el índice NI/NT; la neutropenia es de gran valor para el diagnóstico de sepsis. No obstante, todos estos datos pueden ser normales en el curso de las primeras horas de evolución del cuadro infeccioso(31). Igualmente, los RN hijos de madres toxémicas suelen presentar leucopenia y los hijos de madres

tratadas con corticoides pueden presentar leucocitosis. Rodwell y cols diseñaron un sistema de puntuación hematológica basado en el recuento leucocitario, recuentos y proporciones de neutrófilos totales e inmaduros, cambios degenerativos en los neutrófilos y trombocitopenia; con una sensibilidad del 96% y un valor predictivo del 99%.

La cinética de los leucocitos y neutrófilos, ha sido estudiada en el recién nacido normal demostrándose que existen cambios dinámicos en las primeras 72 horas de vida, de manera que cada paciente debe compararse con una gráfica para establecer los límites de la normalidad.

Dentro de los índices más estudiados se encuentran la relación leucocitos inmaduros / totales que se define como normal si es menor a: 0.16 al nacer; 0.12 a las 72 horas de vida; 0.2 durante todo el resto primer mes. (32)

## **Citocinas**

El SIRS se inicia con una rápida liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 \*, IL-2  $\beta$  , IL-6, IL-8 y TNF- \* ) e

inmunológicas (gamma-IFN, TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ ) y de marcadores de la activación inmunológica (receptor soluble de la IL-2, neopterinina y xanthopterinina). Esta respuesta no es uniforme. En la sepsis se liberan todas las citocinas proinflamatorias y el  $\alpha$ -interferón, sin liberación de los marcadores de activación inmunológica. Los aloantígenos y los antígenos de recuerdo (*Candida* y PP) inducen una liberación de citocinas inflamatorias muy discreta, con aumento de las linfocinas inmunológicas. La *Candida* induce un pico de  $\alpha$ -IFN el primer día, seguido de la liberación de TNF- $\alpha$ , mientras que la PDD genera  $\alpha$ -IFN y TNF- $\alpha$  de forma conjunta al segundo día (33)

La liberación de las citocinas proinflamatorias es muy fugaz. En la sepsis, el TNF- $\alpha$  se eleva a los 90-120 minutos, con un pico entre las 2 y las 4 horas, siendo indetectable a las 4-6 horas(34). La IL-1 $\beta$  muestra un pico a las 4 horas, desapareciendo a las 8 horas. La IL-6 y la IL-8 muestran picos más tardíos que se agotan en 8 horas, y que pueden repetirse a lo largo del proceso inflamatorio. La rápida desaparición de IL-1

y TNF se atribuye a su fijación al IL-1 Ra y a dos receptores solubles del TNF (TNF Rs-I y TNF Rs-II). Estos últimos aparecen 1 ó 2 horas tras la liberación del TNF- \* y se mantienen elevados durante largo tiempo. Aparece una respuesta contrainflamatoria en la que intervienen los prostanoïdes, las hormonas contrarreguladoras (cortisol, CRF, hormona estimulante del melanocito- \* (\*-MSD), y las citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10)(35).

A pesar de su importancia (36), los niveles plasmáticos de TNF- \* no permiten estimar la gravedad del proceso. Su liberación pulsátil, con picos de amplitud variable separados por varias horas explica que en algunos pacientes el TNF sea detectado durante cuatro-seis días, y que en otros resulte indetectable. Una vez liberado, se une al TNF Rs, que anula o modula sus efectos. Los niveles de TNF Rs son más estables, dependen de la intensidad y duración de la agresión, y se correlacionan con la mortalidad del fallo multiorgánico(37).



La IL-1 se une rápidamente al receptor inactivador IL-1 Ra, y su detección en sangre es muy variable. La IL-1 \* suele ser indetectable, mientras que la IL-1  $\beta$  lo es en un 6%-21% de los casos. Se le atribuye un pronóstico letal, pero algunos estudios demuestran niveles más altos en los supervivientes. La interleucina-1  $\beta$  en líquido pleural confirma el carácter piógeno de los derrames pleurales(38), pero carece de valor pronóstico. La IL-8 regula la activación y migración de los neutrófilos, detectándose en el 89% de las sepsis(39). Aunque puede mostrar un único pico, su secreción suele ser pulsátil, con picos sucesivos de amplitud creciente si la inflamación se acentúa. Desaparece a las 3-16 horas, pero en ocasiones persiste más de 60 horas. Los valores más altos corresponden a los cuadros más graves, con mayor mortalidad. Es un buen marcador inflamatorio.

La IL-6 se detecta en el 64%-100% de las sepsis. Ocasionalmente persiste elevada más de 36 horas, siendo más frecuente su descenso al cabo de 4 horas, con posteriores

fluctuaciones. Se ha descrito un receptor soluble de la IL-6 en pacientes sépticos y en individuos sanos. Los niveles de IL-6 se correlacionan con la aparición de FMO y la mortalidad (40). Es buen marcador inflamatorio. *In vitro*, la IL-6 induce por sí sola la síntesis hepática en reactantes de fase aguda, pero *in vivo* necesita el concurso de los glucocorticoides. El TNF y la IL-1 inducen la liberación de IL-6 y esteroides, reorientando la síntesis hepática de proteínas.

La IL-2 produce un cuadro tóxico letal con fiebre, fragilidad capilar, shock y daño celular. Induce la síntesis de TNF y exagera la liberación de receptores del TNF. Se acopla rápidamente a dos receptores solubles (IL-2 R $\alpha$  ó CD 25 e IL-2 R $\beta$  ó CD 122) siendo difícil de detectar. Los receptores solubles son marcadores de la actividad inflamatoria intestinal(41)

La IL-4 es una linfocina antiinflamatoria que aparece junto al \* - interferón en la respuesta inflamatoria por inmunidad retardada. Sus niveles aumentan tras el traumatismo, siendo más altos en los pacientes con mayor ISS, en los pacientes jóvenes y tras el

shock. Está elevada en la sepsis grave. Existe una estrecha relación entre los bajos niveles iniciales de IL-4 y la aparición de neumonía nosocomial(42). Sus niveles carecen de valor pronóstico.

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria. Se detecta en el 46% de las sepsis sin shock y en el 81% de los pacientes en shock séptico(43). Presenta un pico en las primeras 48 horas, pudiendo detectarse durante tres-cinco días. Se genera en los monocitos y en las células B y T, inhibe la respuesta de citocinas de las células T, y disminuye la síntesis de NO de los macrófagos. Los niveles altos de IL-10 se asocian a una menor disfunción multiorgánica(44).

El  $\gamma$ -interferón muestra un pico fugaz en el SIRS de origen séptico, fácilmente detectado en los sujetos previamente sensibilizados a la endotoxina. Se detectan  $\alpha$ ,  $\beta$  - y  $\gamma$  - interferón, siendo la tasa de  $\gamma$ -IFN la más fiable(45). En los cuadros inflamatorios crónicos o en el SIRS de origen inmunológico su detección es muy constante, coincidiendo con

la liberación de IL-4. Su valor como marcador inflamatorio no ha podido ser establecido.

A excepción de la IL-6 y la IL-8 las citocinas no son buenos marcadores inflamatorios. Esta paradoja se debe a la aparición de receptores que los inhiben y/o modulan, y a las respuestas antiinflamatoria y endocrina.

### **Mediadores humorales**

La activación del complemento es un fenómeno habitual en la sepsis. La IL-1 (46) y el TNF son responsables de la liberación de potentes anafilotoxinas ( $C_{3a}$ ,  $C_{4a}$  y  $C_{5a}$ ), junto con enzimas proteolíticas. Se activan la cascada de la coagulación, y los sistemas fibrinolítico y plaquetario, con liberación de mediadores inflamatorios (cininas, PAF, tromboxanos) y proteasas (kalicreína, factores XIIa, VIIa, trombina y plasmina), con incrementos de antitrombina III, antiplasmina y antiproteinasas, como la \* -2-macroglobulina.

Los niveles de IL-6 varían con la autotransfusión y la hemofiltración, mientras que los productos de la activación del

complemento ( $C_{3bc}$  y TCC) no resultan interferidos(47), siendo sus valores más fiables que los de la interleucina. Algún estudio demuestra, no obstante, que la hemofiltración es también capaz de aclarar anafilotoxinas ( $C3a_{desArg}$  y  $C5a_{desArg}$ )(48).

### **Respuesta hormonal**

Tras la agresión se produce una inmediata liberación de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) proporcional a la gravedad. Tras un pico muy precoz, estas hormonas evolucionan de forma variable dependiendo de la etiología de la agresión y del tratamiento, que puede incluir esteroides o catecolaminas.

El glucagón, cortisol y vasopresina son liberados más tardíamente y sus tasas plasmáticas se relacionan con las gravedades de la agresión, el aporte de substratos y por los tratamientos hormonales, previas o secundarias a la agresión.

La insulina, tras una fase de supresión post-agresión, en relación con la liberación de noradrenalina ("fase aguda traumática" o fase *ebb*), se eleva rápidamente, sin relación con

la glucemia. Aparece "una resistencia a la insulina", dependiente de las hormonas contra-reguladoras, las endotoxinas bacterianas o los mediadores inflamatorios. Estos cambios se mantienen durante unos siete días, en función de la gravedad. Las variaciones individuales, y las secundarias al tratamiento, la invalidan como marcador.

Aparece una respuesta adenohipofisaria y tiroidea tras la agresión, con aumentos de ACTH, GH, prolactina, vasopresina,  $\beta$ -LPH y  $\beta$ -endorfina, y cambios irregulares de la secreción de gonadotrofinas, TSH y oxitocina (49). En fase precoz postraumática existe un patrón de respuesta hormonal con LH baja, prolactina alta, mientras que GH, TSH, FSH y  $T_4$  libre muestran tendencia a cifras bajas (50). Estos cambios no están relacionados con la gravedad del traumatismo ni con su mortalidad, y su utilidad pronóstica es escasa.

La calcitonina es un marcador del carcinoma medular de tiroides. Aparecen altas concentraciones de una sustancia calcitonina-*like* en procesos extratiroideos (nefropatías agudas,

neoplasias, neumopatías agudas y crónicas, pancreatitis agudas y meningococemia fulminante) (51). La procalcitonina es buen marcador de la infección grave, con niveles normales o bajos en el SIRS no sépticos, y con un pico precoz en la infección(52).

## **2.10 PROTEINA C REACTIVA**

Entre las moléculas liberadas en la inflamación, la PCR desempeña un papel esencial en la eliminación de gérmenes patógenos o de células necróticas a través de la activación del complemento, adherencia de fagocitos y activación de la síntesis y liberación de citocinas. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante precoz de fase aguda.

Los valores séricos de la PCR tras la administración de la endotoxina IV a una dosis de 4mg/kg se caracterizan por una leve disminución a las 2 horas y un aumento progresivo de sus valores que alcanzan su valor máximo alrededor de las 30 horas y se mantiene en el tiempo (53). Aumenta en el transcurso de 6-7 horas tras un estímulo inflamatorio. Dado que la infección es la causa mas frecuente de inflamación en el RN, la elevación

de la PCR es un marcador útil de sepsis neonatal.(54) . Así, está elevada (>de 0.8 mg/dl) en el 85% de los RN con enfermedad bacteriana grave, siendo un buen patrón para el seguimiento del cuadro séptico y la valoración de la efectividad del tratamiento.

La PCR se produce en el hígado durante varios días, incluso después de haber desaparecido el sistema inflamatorio. Esta cinética sitúa a la PCR como un buen marcador de la respuesta inflamatoria frente a bacteremias Gram negativas por su larga vida media, pero presenta la desventaja de que su incremento es bastante lento y no muy específico lo que dificulta el diagnóstico del proceso inflamatorio, además de descartarla como un marcador de fase aguda. Es pues, un marcador muy sensible y poco específico (55).

Los valores normales de la primeras 48 horas son de 16 mg/l o menor. En el primer mes son de 10 mg/l o menor.

Debe considerarse que no sólo se altera en presencia de infección y que también se eleva en asfixia neonatal, aspiración



meconial, trabajo de parto prolongado, SHIE, hemorragia intracraneana(56).

Es un marcador inflamatorio barato y fiable (57). Sus valores, altos en el SIRS, se mantienen elevados en los pacientes con disfunción multisistémica, normalizándose en los casos con buena respuesta a la terapéutica. Un descenso superior al 25% de la PCR en 24 horas es indicador de la resolución del cuadro séptico, con una sensibilidad del 97%, una especificidad del 95% y un valor predictivo del 97% (58).

## **2. 11 PROCALCITONINA (PCT)**

La PCT es un pro-péptido de la calcitonina cuyo papel en la respuesta inflamatoria aún no ha sido definido, tampoco se conoce si guarda relación o no con la respuesta febril. Sin embargo está demostrado que los valores séricos de PTC aumentan drásticamente en pacientes con infecciones bacterianas y sepsis; y no se encuentran, o están levemente elevadas, en infecciones víricas y enfermedades autoinmunes.

Sus características farmacocinéticas frente a la administración de endotoxina, le otorgan a este péptido unos valores como marcador clínico frente a bacterias Gram- muy halagadores, pues presenta un incremento inicial muy rápido y marcado (facilmente detectable) y una vida media lo suficientemente larga para ser un marcador fiable.

Además sus niveles en sangre son proporcionales al grado de respuesta inflamatoria y disminuye claramente cuando finaliza la inflamación, lo que permite usarla como un marcador del transcurso de la enfermedad, esto es, de su severidad, de su pronóstico, y del éxito de la terapia elegida (59).

El perfil farmacocinético de PCT se ajusta al de un buen marcador, es muy estable, y sus valores se correlacionan con la severidad de la infección, su curso y mortalidad. De hecho su uso se ha extendido en Europa, en EEUU.

**Tabla 2**

**Diferentes marcadores frente a la sepsis, según sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos**

<b>PARÁMETROS</b>	<b>PCR</b>	<b>TNF-a</b>	<b>IL-2</b>	<b>IL-6</b>	<b>IL-8</b>	<b>PCT</b>
Sensibilidad %	58	55	63	51	68	85
especificidad %	58	66	55	53	57	91
valor negativo predictivo %	68	65	65	56	69	95
valor positivo predictivo %	53	54	50	42	53	89

**Autor: Meisner M, procalcitonin: A new innovate infection parameter, biochemical and clinical aspects. (60)**

Los resultados obtenidos del análisis de estos marcadores inflamatorios supondrían un avance en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento específico en pacientes con infecciones de etiología desconocida.

## **Historia**

La Procalcitonina fue descrita en 1984, por ser el propéptido de la hormona calcitonina (CT) posteriormente este gen fue secuenciado en 1989 en el Instituto G. Roussy (61) en la búsqueda de nuevos marcadores tumorales se usa el CT como marcador eficaz de los tumores tiroideos, para afinar las propiedades de dicha hormona se trabaja con anticuerpos monoclonales de CT y de entre toda la batería encontrada aparece un anticuerpo de PCT, este aumentaba en tumores de tiroides y pulmón.

Meses antes de la guerra del Golfo (1991) un grupo de científicos de la armada francesa se interesaron por marcadores del daño pulmonar para paliar los efectos dañinos provocados por la inhalación de gases tóxicos, entre todas las sustancias elegidas aparece la PCT. Así se notó que en algunos de estos pacientes (la mayoría quemados y traumatizados) los niveles de PCT en sangre eran mayores incluso que los que presentaban individuos con tumores pulmonares. La característica común de

casi todos radica en una sepsis severa y/o shock séptico (62). A partir de este momento surgieron diferentes estudios para verificar la relación entre PCT y sepsis. En 1993 cuando Assicot y col (63) encontraron valores elevados de PCT en suero de pacientes con infección bacteriana.

En 1994 el profesor Dandona administró un bolo de endotoxina (4ng/kg) a voluntarios sanos a los que posteriormente les midió los niveles séricos de PCT y diferentes citocinas a diversos intervalos. La PCT apareció a las 3 horas, alcanzó su meseta a las 6 horas y se mantuvo a estos niveles hasta las 24 horas (64). Sin embargo no se encontró o está poco elevada en infecciones víricas (65), enfermedades autoinmunes (66) o neoplasias (67).

Muchas investigaciones señalan a la PCT como un marcador de infección en situación de diagnóstico difícil (cuando otros marcadores tradicionales fallan), que permite diferenciar entre inflamación grave e infección. Es de especial interés la medición de PCT en:

- Inflamación: para ver si existe infección bacteriana o no.
- Infección: para diferenciar una etiología bacteriana o vírica.
- Infección bacteriana: para controlar la terapia elegida.
- Infección bacteriana: para ver la evolución del proceso.
- La detección y pronóstico de sobreinfección.

Además, la Procalcitonina es expresada en células mononucleares de la sangre periférica y varias citoquinas proinflamatorias y los lipopolisacaridos (LAS) tienen un efecto estimulatorio marcado en la liberación de Procalcitonina.

Aproximadamente una tercera parte de los linfocitos humanos no estimulados y monocitos contienen Procalcitonina demostrable inmunológicamente lo cual es inducido por lipopolisacaridos de las bacterias, pero los monocitos de un paciente que sufre choque séptico muestran niveles más elevados de Procalcitonina después de que son estimulados mediante los lipopolisacaridos. Sin embargo, los resultados son contradictorios por que no se logró demostrar lo antes referido y esto permanece por aclarar. Lo que parece claro en la

actualidad es que las endotoxinas bacterianas liberan Procalcitonina en la circulación.

### **Estructura química**

La PCT deriva de una preprohormona: la preprocalcitonina, la cual consta de 141 residuos de aminoácidos. La ruptura de esta produce la pro-calcitonina, un polipéptido con 116 aminoácidos y con un peso molecular de 13 kD; situada en el centro de este polipéptido se encuentra la calcitonina, una molécula pequeña con solo 32 aminoácidos. La molécula tiene dos terminales: el denominado katacalcina o CCP-1 o péptido-1 carboxiterminal de calcitonina, constituido por 21 aminoácidos y el aminoprocalcitonina o terminal amino con 57 aminoácidos.

La procalcitonina pertenece a un grupo de proteínas relacionadas entre sí, como son los péptidos relacionados con la CT (CGRP I y II), la amilina, la adrenomedulina, y la CT y sus precursores, a este grupo de proteínas se les conoce como la familia de las proteínas CAPA (68), el ARNm de la PCT se sintetiza por el gen Calc-I durante la sepsis y la inflamación, no

se conoce ningún otro gen productor de PCT durante estado de inflamación. Este ARNm se detecta en diferentes tejidos humanos (principalmente en el hígado, también en el pulmón, riñón y testículos (69), aunque una débil cantidad de Calc-I se transcribe extratiroideamente en ausencia de infección. Así los niveles plasmáticos de PCT en individuos sanos son muy bajos, normalmente no alcanzan los 0.005ng/ml.

La expresión de ARNm de PCT está más regulada que las de citocinas. La mayor síntesis de PCT por las células parenquimales que por las circulantes, indican una base de producción tisular. Así se llega a la idea que la PCT es un prototipo de hormocinina mediadora que puede seguir un mecanismo de expresión hormonal clásico o un mecanismo de expresión parecido al de las citocinas (70).

## **2.12 HEMOCULTIVOS**

A pesar de la disponibilidad de nuevos antibióticos, se estima que en los Estados Unidos ocurren alrededor de 200.000 casos de septicemia al año con un 20 a 50% de mortalidad.



La infección del torrente sanguíneo o bacteriemia, constituye un cuadro clínico grave con una incidencia en Chile de 1,8 /1000 egresos hospitalarios. Sin embargo existe un porcentaje de sub-notificación importante.

El hemocultivo o cultivo microbiológico de la sangre constituye en los casos de septicemia, el único examen que permite su confirmación.

Se define como hemocultivo al cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente.

### **Indicaciones para los hemocultivos**

Los factores de riesgos más importantes para producir sepsis temprana están relacionados con el período de pre e intraparto; donde la ruptura prematura de membrana mayor de 18 horas, corioamnionitis, el parto instrumentado y prolongado, la prematurez extrema, el bajo peso, la asfixia perinatal, son factores de riesgo importantes para sepsis.

La indicación clásica de obtener hemocultivos, es la sospecha de bacteriemia en pacientes con o sin foco aparente de infección.

Los factores clásicos asociados a la presencia de bacteriemia verdadera, son la presencia de calofríos y fiebre mayor a 38.3°C, existencia de enfermedades subyacentes severas, cuadros de abdomen agudo. También todas aquellas infecciones que producen bacteriemias continuas, como la endocarditis infecciosa y en general, las infecciones endovasculares, . En los casos en que no existe alguno de estos marcadores de bacteriemia o cuando el paciente ya está recibiendo antimicrobianos, la probabilidad de aislar agentes infecciosos en hemocultivos disminuye en forma muy significativa.

### **Clasificación de los hemocultivos**

Los hemocultivos se pueden clasificar según el tipo de paciente, pues los microorganismos son distintos según si se trata de un paciente inmunosuprimido o inmunocompetente, también si se trata de pacientes adultos o pediátricos o si se trata de enfermos que estén o no bajo terapia antimicrobiana. Según la toma de la muestra pueden ser: hemocultivos periféricos o centrales (obtenidos a través de un catéter venoso central).

También pueden clasificarse según el tipo de microorganismos que se esté investigando, ya que se requieren distintos sistemas de hemocultivos según si se sospechan bacterias aeróbicas, anaeróbicas, fastidiosos, micobacterias u hongos. Por último, se pueden clasificar según la metodología de los distintos sistemas de hemocultivos en métodos convencionales (manuales), en sistemas semiautomatizados como el sistema Lisis-centrifugación o en sistemas automatizados como BACTEC, BacT/Alert, Septichek, etc.

### **Sistemas de hemocultivos según metodología**

Diferentes metodologías se traducen en distinto rendimiento en cuanto a sensibilidad y rapidez en la detección de las bacterias en el torrente sanguíneo.

En general existen 3 tipos de sistemas de hemocultivos:

- Manuales o convencionales.
- Semi-automatizados: Lisis-centrifugación.
- Automatizados.
-

## **Momento de la obtención de la muestra**

Se ha documentado que el mejor momento para obtener la muestra de sangre es entre 2 horas a 30 minutos antes del peak febril. Thomson y Evans demostraron en 78 episodios de bacteriemia que el porcentaje más alto de positividad (14%) de los hemocultivos era en el grupo de pacientes cuyas muestras se habían obtenido entre 2,5 y 0,5 horas pre-peak en comparación con las muestras obtenidas durante el peak (8%) y las muestras obtenidas entre 12 y 2,5 horas pre-peak o las muestras obtenidas 1 a 12 horas post-peak. Por esto el mejor momento sería antes del inicio del peak febril el que puede ser precedido por calofríos. Sin embargo dado que este momento no se puede predecir, se recomienda en forma arbitraria obtener dos hemocultivos en 24 horas separados por 30 a 90 minutos o bien obtener los dos hemocultivos al mismo tiempo, de diferentes sitios de punción, si se trata de un paciente que va a requerir inicio inmediato de antimicrobianos.

## **Método de obtención de la muestra**

La muestra debe obtenerse por punción periférica (venosa o arterial), siempre por una nueva punción y debe ser la primera muestra que debe obtenerse si existe indicación de otros exámenes.

La muestra obtenida por catéter venoso central es una muestra inadecuada, ya que estudios de microscopía electrónica han revelado que el 100% de los catéteres se colonizan con microorganismos de la piel a las 48 horas de instalados. Por esto, la recuperación de microorganismos en el hemocultivo obtenido a través del catéter puede corresponder al arrastre de las bacterias que están colonizando la superficie interna más que a la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, con un aumento de los falsos positivos de 1,7 a 3,8%.

## **Preparación de la piel**

Este aspecto es esencial si se quiere evitar la contaminación de los hemocultivos, ya que en la actualidad con los sistemas automatizados de hemocultivos que evitan la manipulación de

los mismos, prácticamente no existe la posibilidad de que los hemocultivos se contaminen en el laboratorio.

Después de la palpación de la vena, la piel debe ser lavada con povidona yodada, lavador quirúrgico, con gluconato de clorhexidina al 2-4% o con agua y jabón. La desinfección de la piel se realiza con povidona yodada, tintura de yodo o con clorhexidina alcohólica, según lo que se haya utilizado como lavador, aplicado en forma excéntrica desde el sitio de punción elegido. Se debe esperar que el antiséptico se seque para que ejerza su acción residual.

Si se utiliza tintura de yodo, se debe retirar completamente con agua para evitar quemaduras.

Siempre la punción debe ser efectuada con guantes, que deben ser estériles cuando se requiere nuevamente la palpación de la vena.

### **Volumen de la muestra**

Se considera actualmente una de las variables más críticas en el aumento de la positividad de los hemocultivos. Dado que la

mayoría de las bacteriemias son de baja magnitud ( $< 1$  a  $10$  ufc/ml) a mayor volumen de muestra obtenido, mayor es la sensibilidad del hemocultivo. Se sabe que por cada ml adicional de muestra que se inocule en la botella aumenta la positividad entre un 2 a 5%. Recientemente, en un estudio pareado, Mermel y Maki demostraron una disminución significativa ( $p < 0.001$ ) de la positividad de los hemocultivos cuando se obtenían en promedio 2,7 ml (69%) versus 8,7 ml (92%).

Por esto es que las recomendaciones son obtener el máximo de volumen que la botella sea capaz de tolerar manteniendo la relación 1:5 a 1:10 entre la muestra y el volumen de medio de cultivo, esta dilución permite neutralizar las propiedades bactericidas de la sangre y de los agentes antibacterianos que puedan estar presentes en la muestra. Para la gran mayoría de los sistemas automatizados este volumen es de 10 ml para adultos y es variable para los niños según la edad: 1 a 2 ml para recién nacidos, 2 a 3 ml para lactantes de 1 mes a 2 años,

3 a 5 ml para niños mayores de 2 años y 10 ml para adolescentes.

### **Inoculación de las botellas**

En el caso de los sistemas automatizados, se debe descontaminar el tapón de goma antes de puncionar la botella con alcohol y esperar que se seque, ya que el fabricante no garantiza la esterilidad de éste. Existen controversias respecto al cambio de aguja antes de inocular la muestra en la botella, sin embargo un meta-análisis reciente demuestra que el cambio de aguja disminuye el porcentaje de contaminación. En el caso de los sistemas manuales que no son sellados, se debe destapar el frasco para inocular la muestra. Este procedimiento tiene riesgo de contaminación por lo que se debe tener máxima precaución en no tocar las paredes exteriores de la botella con la aguja.

### **Número de hemocultivos**

La recomendación general es obtener dos hemocultivos en un período de 24 horas.



Para sistemas manuales, Weinstein en 1983 encontró que en un episodio bacteriémico la positividad de uno, dos y tres hemocultivos fue de 91%, 98% y 99% respectivamente. El mismo autor con sistemas automatizados en 1994, encontró que en 218 pacientes bacteriémicos, el tercer hemocultivo fue el único positivo sólo en 6 pacientes, de los cuales sólo en uno correspondió a una bacteriemia verdadera. La obtención de dos hemocultivos en 24 horas, no sólo aumenta la probabilidad de recuperar las bacterias a partir de la sangre sino que también permite diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación.

En ningún caso se recomienda la obtención de sólo un hemocultivo y en el último tiempo se ha considerado la evaluación de los hemocultivos solitarios (únicos) como un instrumento para evaluar el control de calidad en microbiología.

### **Mantenimiento y transporte de las botellas**

Mantener a temperatura ambiente y enviar rápidamente al laboratorio. Nunca refrigerar.

Las muestras se transportan a temperatura ambiente. La incubación a 35°C debe realizarse lo antes posible, pudiendo darse como máximo de tiempo 2 horas desde que se tomó la muestra.

### **Procedimientos generales**

Mantener las precauciones de bioseguridad universales para nivel II para el manejo de líquidos corporales, en la toma de muestra y en el transporte (Tomo Bioseguridad).

a.- Los hemocultivos corrientes se incuban por 7 días a 35°C en atmósfera normal.

b.- Observar diariamente el aspecto macroscópico en busca de signos que indiquen desarrollo bacteriano: hemólisis, turbidez, presencia de gas, colonias, etc.

c.- Realizar subcultivos ciegos aunque no se observen evidencias de desarrollo a las 24 horas y al 7º día de incubación, independientemente del aspecto macroscópico que presente la botella.

d.- Observar características macroscópicas de las colonias y hacer tinción de Gram directo.

e.- Efectuar las pruebas bioquímicas y estudio de susceptibilidad antimicrobiana que corresponda al tipo de aislamiento.

### **Interpretación clínica de los resultados**

La presencia de un hemocultivo positivo debe interpretarse a la luz del cuadro clínico, el agente aislado y el número de cultivos positivos, para así decidir cuan significativo puede ser un resultado determinado. Cuando se aísla agentes como *S. aureus*, Enterobacterias, *S. pneumoniae*, Micobacterias u hongos levaduriformes, la probabilidad de que representen una infección verdadera es mayor al 90%. En cambio agentes tales como *Corynebacterium* spp, *Bacillus* spp o *Propionibacterium acnes* no constituyen una bacteriemia verdadera en la gran mayoría de los casos. La diferenciación de bacteriemia verdadera versus contaminación para el caso de los *Staphylococcus* coagulasa negativa, ya ha sido analizada en un párrafo anterior.

Cuando asistimos a la presencia de bacteriemias por más de un agente, deberemos utilizar los mismos criterios antes mencionados para cada microorganismo aislado, para así decidir si constituyen o no verdaderos patógenos. En situaciones tales como abscesos intraabdominales, infecciones de catéteres, neutropénicos febriles con mucositis intensa o grandes quemados, no es infrecuente aislar más de un agente en hemocultivos. Sin embargo en la gran mayoría de las situaciones clínicas, las bacteriemias o fungemias son por un microorganismo único.

Por último en un cuarto a un tercio de los episodios de bacteriemia, no existe un foco clínico evidente, lo cual obligará a la búsqueda sistemática de la fuente de infección. Ello es muy importante, por la necesidad de planificar la duración del tratamiento (ej. Endocarditis infecciosa) y también para determinar si existen focos supurados que requieran de procedimientos de drenaje adicionales a la terapia antimicrobiana.(71)

### **3.- HIPÓTESIS**

Demostrar que la procalcitonina semicuantitativa tiene una alta sensibilidad y especificidad en relación al hemocultivo permitiendo que el diagnóstico de sepsis sea mucho más temprano.

## **4.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Demostrar la discriminación diagnóstica de la procalcitonina semicuantitativa en el diagnóstico de sepsis temprana, confirmada con hemocultivos en recién nacidos con peso menor de 2000 gramos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ◆ Comparar la relación de los resultados entre procalcitonina semicuantitativa y los hemocultivos, en su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo.
- ◆ Conocer los factores de riesgo de la madre y el recién nacido, relacionados con la infección.
- ◆ Establecer las características del grupo de estudio con relación a la edad y sexo.
- ◆ Comparar la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina semicuantitativa en relación a otros marcadores de infección.

## **RESULTADO ESPERADO**

Demostrar que la procalcitonina semicuantitativa permite un diagnóstico temprano de sepsis en neonatos con menos de dos mil gramos para instaurar tratamiento y disminuir la mortalidad.

## 5.- METODOLOGIA

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se va a realizar el estudio mediante evaluación de la capacidad de discriminación de una prueba diagnóstica.

### 5.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Las variables utilizadas en el estudio son las siguientes: factores de riesgo obstétricos: parto pretérmino, rotura prematura de membranas, infección de vías urinarias y genitales, en el recién nacido: edad, sexo, Apgar menos de 7 a los 5 minutos, intubación endotraqueal, métodos invasivos; además fórmula leucocitaria, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivo.

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN Y DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA</b>
EDAD	Edad desde el nacimiento hasta la toma de la muestra	Hora de nacimiento del neonato, obtenidos del registro obstétrico	De 6 a 24 horas de nacido
SEXO	Características físicas de los recién nacidos	Obtenidos por el examen físico que se les realiza	Masculino Femenino



## FACTORES DE RIESGO OBSTÉTRICOS

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN Y DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA</b>
NIÑO PRETÉRMINO	Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación determinado por examen físico	Aplicación del test de CAPURRO que se le realizará al nacimiento.	37 semanas o menos  Más de 37 semanas
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS MAYOR A 18 HORAS	eliminación de líquido amniótico transvaginal determinado por examen ginecológico	Datos proporcionados en historia clínica	Si  No
INFECCIÓN VIAS URINARIAS Y GENITALES DE LA MADRE	Síntomas de infección urinaria o genital presentes en el tercer trimestre del embarazo	Síntomas obtenidos en el interrogatorio.	Si  No

## FACTORES DE RIESGO DEL RECIÉN NACIDO

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN Y DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA</b>
APGAR MENOS DE SIETE A LOS CINCO MINUTOS	Valoración del test de APGAR a los cinco minutos	Puntuación menor a siete	Si No
INTUBACIÓN	Colocación de tubo endotraqueal	Datos proporcionados por historia clínica	Si No
METODOS INVASIVOS	SNG: colocación de SNG al recién nacido. CATETERISMO: cateterismo de vasos umbilicales	Datos proporcionados por historia clínica	Si No

### OTROS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS NEONATAL

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN Y DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA</b>
RECuento DE LEUCOCITOS Y FORMULA LEUCOCITARIA	LEUCOCITOS: menos de cinco mil y mas de veinte mil NEUTRÓFILOS: mas de 70%	Datos que constan en la historia clínica	Si No
PLAQUETAS	PLAQUETAS: menos de 100.000	Datos que constan en la historia clínica	Si No
PROTEINA C REACTIVA	Marcador de inflamación que se eleva mas de 5 en la forma cuantitativa	Datos proporcionados por laboratorio, con PCR de 5 o más	Si No
PROCALCITONINA	Reactante de fase aguda, para valoración de infección temprana del recién nacido	Prueba semicuantitativa No visible banda o visible solo banda de test: no válido. Visible solo banda de control: prueba negativo. Visible banda de control y banda de test: prueba positiva	Positiva Negativa
HEMOCULTIVO	Procedimiento mediante el cual se aíslan microorganismos mediante el cultivo de sangre en un caldo de agar sangre	Datos proporcionados por laboratorio.	Positivo Negativo

### **5.3 UNIVERSO**

Se tomarán neonatos con peso menos de dos mil gramos ingresados en la unidad de neonatología, el estudio se llevará a cabo desde Julio a Diciembre del 2007.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para el cálculo de la muestra se utilizó el Epi Info versión 6-statcale noviembre 1993.

- Tamaño de población: 117
- Sensibilidad de la procalcitonina: 85%
- Peor resultado esperado: 80%
- Nivel de confianza: 95%, que equivale a 73 muestras.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- ◆ Recién nacidos menos de 2000 gramos entre 6 a 24 horas de vida, ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- ◆ Recién nacidos que fallecen antes de las 6 horas de vida.

- ◆ Recién nacidos que fallecen antes de que se tome la muestra.
- ◆ Neonatos medicados antes de las 6 horas de vida.

## **5.4 MÉTODOS Y TÉCNICAS**

Las muestras de sangre para realizar la prueba de la procalcitonina semicuantitativa serán tomadas entre las seis y las veinte y cuatro horas de vida, los hemocultivos se tomarán con una diferencia de cinco minutos entre el primero y el segundo, a la muestra en estudio, las mismas que serán realizadas por el laboratorio del hospital Vicente Corral Moscoso. Las técnicas que serán empleadas tanto para la toma de procalcitonina como para el hemocultivo se describen a continuación:

En la actualidad tenemos a la disposición el sistema InmunoCromatográfico PCT-Q, el cuál prueba que Semi-cuantifica los niveles de PCT, con un alto grado de seguridad y reproducibilidad en muestras de suero ó plasma.

El B•R•A•H•M•S PCT-Q es un test inmunocromatográfico usado para la medición

semicuantitativa de la PCT (procalcitonina) para el diagnóstico y control de terapias en caso de graves infecciones bacterianas y septicemia. B•R•A•H•M•S PCT-Q es un sistema de test con un tiempo de incubación de sólo 30 minutos que no depende de aparato alguno ni requiere calibración alguna.

En el test se utiliza anticuerpos monoclonales (tracer) de anticatacalcina de ratón conjugada con oro coloidal y anticuerpos policlonales (fase sólida) de anti-calcitonina de oveja.

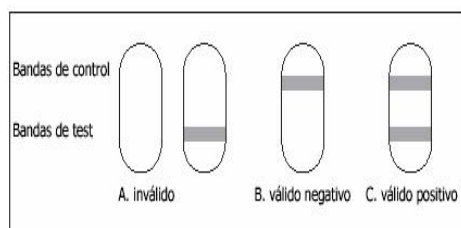
Una vez aplicada la prueba del paciente (suero o plasma) sobre la franja de test, el tracer se enlaza a la PCT de la prueba formándose un complejo de anticuerpos de antígenos marcados. Este complejo se mueve por el sistema de test empujado por la capilaridad pasando así en el proceso por la zona que contiene la banda de test. Aquí el complejo marcado

de anticuerpos de antígenos se enlaza al anticuerpo de anti-calcitonina fijado formando un complejo sándwich.

### **Procedimiento del Examen:**

- ♣ Pipetar 200 uL de suero/plasma dentro de la cavidad redonda, registre la hora en la tarjeta de referencia.
- ♣ Incube a temperatura ambiente por 30 minutos.
- ♣ Después de los 30 minutos (max. 45 minutos) determine el rango de concentración en la muestra comparando la intensidad del color de la banda con los bloques de colores en la tarjeta de referencia.

CLAVE: El resultado es válido solamente en caso de tener una banda de control visible.



a.- no hay banda visible o solamente banda de test visible, los test que no muestren banda de control alguno no son válidos y no pueden ser evaluados.

b.- Visible solamente la banda de control: los test que muestran solamente una banda de control son válidos negativos. Las concentraciones de PCT son  $<0.5\text{ng/ml}$ .

c.- Bandas de control y de test visibles: los test que muestran una banda de control y una banda de test son válidas positivas.

## **INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

### **Diagnóstico de una infección Sistémica/Sepsis**

•**PCT  $< 0,5 \text{ ng/mL}$** : Advertencia: Los niveles de PCT inferiores a  $0.5 \text{ ng/ml}$  no necesariamente excluyen una infección ya que las infecciones localizadas (sin signos sistémicos) pueden estar relacionadas con estos bajos niveles. También si la medición de PCT tiene lugar poco después de la siguiente afección bacteriana (usualmente  $< 6$  horas), estos valores pueden ser aún bajos. En este caso la PCT debe ser valorada nuevamente 6 – 24 horas más tarde.

•**PCT  $\geq 0,5 \text{ ng/mL} < 2 \text{ ng/mL}$** : Es posible una infección sistémica (sepsis), pero así mismo se conoce diversas condiciones para inducir la PCT (véase más abajo). Moderado



riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa).<sup>6</sup> El paciente debe ser monitoreado metódicamente, tanto clínicamente como reevaluando la PCT dentro de 6 – 24 horas.

•**PCT  $\geq$  2 ng/mL < 10 ng/mL:** Una infección sistémica (sepsis) es probable, a menos que sean conocidas otras causas. Alto riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa).

•**PCT  $\geq$  10 ng/mL:** Importante respuesta inflamatoria sistémica debida casi exclusivamente a una severa fiebre séptica bacteriana o a un choque séptico Alta probabilidad de una sepsis severa o de un choque séptico.

### **PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DEL HEMOCULTIVO**

Se tomará hemocultivos a todos los recién nacidos menores de dos mil gramos ingresados en la unidad de neonatología.

La toma de la muestra se realizará en zonas periféricas, obtenidos en forma manual con guantes estériles, en un tiempo desde las 6 a 24 horas del nacimiento y antes de la

administración de antibióticos, serán tomados dos hemocultivos según normas internacionales en diferentes sitios, la cantidad de sangre extraída va hacer de 1 a 2 ml. Las botellas de hemocultivo que se utilizarán son el BD BACTEC PEDIATRICO que es un sistema automatizado, se mantendrán a temperatura ambiente y se enviará al laboratorio lo antes posible.

Los datos fueron recolectados en un formulario prediseñado para el objeto de estudio, previo consentimiento informado a los padres.

## **RECURSOS**

Los recursos humanos que van a actuar en la presente investigación son los doctores Geovanny René Abril Idrovo, Jhon Mauricio Chimbo Naranjo, Paúl Escalante Canto, la directora de la tesis Dra. Elvira Palacios.

## **MATERIALES**

Computadoras: programa Word, Excel, Epi Info 2005, hojas de papel bond A4, esferos, borradores, correctores, cuadernos.

Prueba de procalcitonina semicuantitativa 75 pruebas  
diagnósticas.

## **6.- RESULTADOS Y ANÁLISIS**

### **1. Características generales del grupo de estudio**

Durante el 2007 se estudiaron, en el Departamento de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, a 75 neonatos con peso al nacer menor a 2000 gramos y edad menor a 24 horas. En ellos se realizaron hemocultivos, (prueba de oro) y de la procalcitonina, (prueba a probarse), las mismas que se utilizaron para diagnosticar sepsis neonatal.

De los casos estudiados 44 neonatos que representó el 58.7% fueron de sexo masculino y 31 que constituyó el 41.3% de sexo femenino.

El peso se midió en gramos y se obtuvo un valor mínimo de 840, un máximo de 1.990, el promedio fue de 1.627 y la desviación estándar de 317. La mayoría, 59 neonatos que representó el 78.7%, pesaron más de 1400 gramos y entre 800 y 1400 se encontró a 16, el 21.3% (Tabla 1).

**Tabla 1**

**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr.  
ingresados en neonatología, Hospital Vicente Corral  
Moscoso, Cuenca, 2007**

<b>Peso en gramos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
800-999	4	5.3
1000-1199	6	8.0
1200-1399	6	8.0
1400-1599	11	14.7
1600-1799	18	24.0
1800-2000	30	40.0
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100.0</b>

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Elaborado por los autores**

La edad de los recién nacidos fue valorada en horas y se efectuó al momento de tomar las muestras de sangre para realizar las pruebas de hemocultivo y procalcitonina. La edad mínima fue de 6 horas, la máxima de 22 horas y la mediana de 8 horas. Entre 6 y 17 horas tenían 68 neonatos (90.7%) y más de 17 horas 7 (9.3%) (Tabla 2).

**Tabla 2**

**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en Neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según edad en horas, Cuenca, 2007**

<b>Edad (horas)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
6-11	48	64.0
12-17	20	26.7
18-24	7	9.3
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100.0</b>

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Elaborado por los autores**

## **2. Prevalencia de sepsis neonatal**

### **2.1 Prevalencia de sepsis neonatal valorado por los hemocultivos positivos**

De los 75 neonatos, se encontró a 15 que tuvieron hemocultivo positivo, esto representó el 20% (Tabla 3).

De los 75 neonatos, 3 que representó el 4% fallecieron y de los 15 con hemocultivo positivo los 3 (20%) fallecieron. Los gérmenes encontrados, en el grupo de los 15 con hemocultivos positivos, fueron el estafilococo aureus en 5 (33%), estafilococo coagulasa negativo en 5 (33%), estreptococo alfa hemolítico en 3 (20%) y estafilococo coagulasa positivo en 2 (13%).

**Tabla 3**

**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en Neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según resultado del hemocultivo, Cuenca, 2007**

<b>Hemocultivo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Positivo	15	20.0
Negativo	60	80.0
Total	75	100.0

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Elaborado por los autores**



## **2.2 Distribución de los neonatos según los resultados de las diferentes categorías de la prueba de procalcitonina**

Los resultados al realizar la prueba de procalcitonina se distribuyeron de la siguiente manera: como negativos, para la sospecha diagnóstica de sepsis, se encontró a 24, el 32%; como sospecha leve, para el diagnóstico de sepsis, a 22, el 29.3%, sospecha moderada a 19, el 25,3% y sospecha alta a 10, el 13.3% (Tabla 4).

**Tabla 4**

**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en Neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según resultado de Procalcitonina, Cuenca, 2007**

<b>Procalcitonina en ng/ml</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
< 0.5 ( Negativo)	24	32.0
0.5 – 1.99 (Leve)	22	29.3
2 -9.99 (	19	25.3
≥ 10 ( Alto)	10	13.3
Total	75	100.0

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Elaborado por los autores**

### 3. Distribución del grupo de estudio según la relación del resultado del hemocultivo según sexo, peso y edad

De los 15 neonatos que resultaron positivos al hemocultivo 10 fueron hombres que constituyó el 66.7% y 5 mujeres, el 33.3%. La diferencia de proporciones dio un  $X^2$  de 0.495, con una  $p=0.482$ ; concluyéndose que, la presencia de los hemocultivos positivos fue independiente del sexo (Tabla 5).

**Tabla 5**  
**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en Neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según sexo y resultados de hemocultivos, Cuenca, 2007**

sexo	Hemocultivo		Hemocultivo -		p	$X^2$
	No.	%	No.	%		
Masculino	10	66.7	34	56.7	0.482	0.495
Femenino	5	33.3	26	43.3		
Total	15	100.0	60	100.0		

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**

Con peso menor a 1500 gramos se encontró a 6 neonatos (40%) que resultaron con hemocultivo positivo y con peso igual o mayor a 1500 a 9 (60%). La diferencia de proporciones dio un  $X^2$  con corrección de Yates de 0.959 y un valor  $p= 0.327$ ; la diferencia no fue significativa (Tabla 6).

**Tabla 6**

**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en Neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según peso y resultados de hemocultivos, Cuenca, 2007**

<b>Peso (Gramos)</b>	<b>Hemocultivo</b>		<b>Hemocultivo</b>		<b>P</b>	<b>X<sup>2</sup> Corrección</b>
	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>		
800-1499	6	40.0	14	23.3	0.327	0.959
1500- 2000	9	60.0	46	76.7		
Total	15	100.0	60	100,0		

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**

La edad en horas menor a 16 y con hemocultivo positivo se encontró a 13 (86.7%) y con edad igual o mayor a 16 a 2 (13.3%); esta diferencia de proporciones dio un valor  $p=0.625$  (calculado con el test exacto de Fisher). Por tanto, la diferencia no fue significativa (Tabla 7).

**Tabla 7**

**Distribución de 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en Neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según edad y resultados de hemocultivos, Cuenca, 2007**

Edad (Horas)	Hemocultivo + Hemocultivo				p (test exacto de Fisher)
	No.	%	No.	%	
6-15	13	86.7	54	90.0	0.657
16-22	2	13.3	6	10.0	
Total	15	100.0	60	100,0	

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**

## **4. Otros factores de riesgo e indicadores de sepsis neonatal**

### **4.1 Factores de riesgo de sepsis neonatal dependientes de la madre**

Se analizaron como factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal relacionados con la madre a los siguientes: parto pretérmino, rotura prematura de membranas, infección de vías urinarias, vulvovaginitis y el antecedente de recibir algún tratamiento en el último trimestre de la gestación.

#### **4.1.2 Parto pretérmino**

De las 75 madres de los neonatos, que fueron atendidas por labor de parto, en el Departamento de Obstetricia del hospital Vicente Corral Moscoso, 69 que representó el 92% presentaron parto pretérmino. De ellas 14, el 20.3%, se relacionaron con sus hijos que presentaron hemocultivo positivo y de las 6 que presentaron parto a término, 1, el 16.7%, se relacionó con el hijo que tenía hemocultivo positivo. El contraste de estas proporciones dio un valor  $p= 1.000$  (Test exacto de Fisher), una

razón de prevalencia (RP) de 1.2, con un intervalo de confianza al 95% entre 0.2 y 7.7 (IC 95%). La cual da una diferencia no significativa. (Tabla 8).

#### **4.2.3 Rotura prematura de membranas**

De las 11 madres que presentaron rotura prematura de membranas, se relacionó con 4 de sus hijos que desarrollaron sepsis neonatal, esto constituyó el 36.4% y de las 64 madres que no tuvieron rotura prematura de membranas 11, el 17.2%, se relacionaron con sus hijos que tenían hemocultivo positivo. La diferencia de proporciones dio un valor de  $p= 0.215$  (Test exacto de Fisher), RP 2.1 (IC 95% 0.8-5.5). El contraste de los porcentajes anteriores indica que el desarrollar sepsis neonatal no está asociado con la rotura prematura de membranas (Tabla 8).

#### **4.2.3.4 Infección de vías urinarias y/o vulvovaginitis**

De 10 madres que presentaron infección de las vías urinarias y/o vulvovaginitis en el último trimestre de la gestación 2, el 20%, se relacionaron con sus hijos que tuvieron sepsis neonatal

y de las 65 madres que no presentaron esas infecciones 13, el 20%, también, se asociaron con sus hijos que desarrollaron sepsis. El contraste de esos porcentajes proporcionó un valor  $p=1.000$  (Test exacto de Fisher), RP 1 (IC 95% 0.3-3.8). Los datos anteriores indican que no existe relación para presentar sepsis neonatal entre madres que padecieron de infección de las vías urinarias y/o vulvovaginitis en el último trimestre de la gestación con las madres que no tenían esas infecciones (Tabla 8).

#### **4.2.3.4.5 Madres que recibieron antibióticos en el último trimestre de la gestación**

De las 6 madres que recibieron medicación (antibióticos) en el último trimestre de la gestación 1, el 16.7%, se relacionó con su hijo que desarrollo sepsis y de las 69 madres que no recibieron medicación 14, el 20.3%, de sus hijos desarrollaron sepsis. El contraste de esos porcentajes dio una  $p= 1.000$  (Test exacto de Fisher), RP 0.82 (IC 95% 0.1-5.2). Estos valores indican que el desarrollar sepsis neonatal no tiene relación con que las madres

hayan tomado o no medicación antibiótica en el último trimestre de la gestación (Tabla 8).

**Tabla 8**

**Factores de riesgo de sepsis en 75 neonatos menores a 2000 gr ingresados en neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, relacionados con la madre y según resultados de hemocultivos, Cuenca, 2007**

Factores de riesgo de sepsis neonatal relacionados con la madre	Hemocultivo + n= 15		Hemocultivo - n= 60		Valor P	RP	Intervalo de confianza 95%	
	No	%	No	%			Límite inferior	Límite superior
	Parto pretérmino	14	20.3	55	79.7	1.000	1.2	0.2
Rotura prematura de	4	36.4	7	63.6	0.215	2.1	0.8	5.5
Infección de vías urinarias y/o vulvovaginitis	2	20.0	8	80.0	1.000	1.00	0.3	3.8
Antibióticos en el último trimestre de la gestación	1	16.7	5	83.3	1.000	0.82	0.1	5.2

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**



## **4.2 Factores de riesgo de sepsis neonatal relacionados con el niño**

### **4.2.1 Venopunción**

De los 62 neonatos que por alguna razón fueron canalizados, con catión, una vía periférica (venas) 13, el 21.0% desarrollaron sepsis y de los 13 que no recibieron ese procedimiento 2, el 15.4%, también lo desarrolló. El contraste de esos porcentajes proporcionó una  $p= 1.000$  (Test exacto de Fisher), RP 1.4 (IC 95% 0.3-5.3). Estos valores indican que la sepsis neonatal no está relacionado con la con este procedimiento (Tabla 9).

### **4.2.2 Sondaje nasogástrico**

De 40 neonatos que se aplicaron sondaje naso gástrico, 10, el 20.8%, desarrollaron sepsis y de los 27 que no recibieron este procedimiento 5, el 18.5%, lo desarrollaron. Al contrastar esos porcentajes se encontró una  $p= 0.810$  (Test exacto de Fisher), RP 1.1 (IC 95% 0.4-3.0). Estos valores indican que la sepsis

neonatal no esta relacionada con la aplicación de sonda naso gástrica a los neonatos (Tabla 9).

### **4.2.3 Intubación endotraqueal**

De 13 neonatos que recibieron intubación endotraqueal, 2, el 15.4%, desarrollaron sepsis en relación con los 62 que no recibieron este procedimiento de los cuales se encontró a 13 con sepsis, que representó el 21 %. El contraste de estos porcentajes dio una  $p= 1.000$  (Test exacto de Fisher), RP 0.7 (IC 95% 0.2-2.4). Estos valores indican que la sepsis neonatal no está relacionado con la intubación endotraqueal (Tabla 9).

### **4.2.4 Ventilación mecánica**

De 15 neonatos que recibieron ventilación mecánica, 2, el 13.3%, desarrollaron sepsis y de los 60 que no recibieron ese procedimiento 13, el 21.7%, lo desarrollaron. El contraste de esos porcentajes proporcionó una  $p=0.470$ , RP 0.6 (IC 95% 0.16-2.4). Lo anterior indica que la sepsis neonatal no está relacionado con la ventilación mecánica a los neonatos (Tabla 9).

#### **4.2.4 Cateterismo umbilical**

De 6 neonatos a los que se aplicó este procedimiento, 1, el 16.7%, desarrolló sepsis y de los 69 que no recibieron ese procedimiento 14, el 20.3%, lo desarrollaron. Al contrastar esos porcentajes dio un valor  $p= 1.000$  (Test exacto de Fisher), RP 0.8, (IC 95% 0.1- 5.2). Estos valores indican que la sepsis neonatal no está relacionado con la cateterización en los neonatos (Tabla 9).

#### **4.2.5 Apgar menos de 7 a los 5 minutos**

De 5 neonatos que presentaron Apgar menor a 7, a los 5 minutos de nacimiento, no se reportó casos de sepsis y de los 70 que presentaron Apgar de 7 ó más se observó a 15 con sepsis, que representa el 21.4%. Al no encontrarse casos de sepsis en el grupo de neonatos con Apgar menor a 7 a los 5 minutos de nacimiento, no se demuestra en el presente estudio que el apgar menor de 7 sea un factor de riesgo.

**Tabla 9**

**Factores de riesgo de sepsis en 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, relacionados con el recién nacido según resultados de hemocultivos, Cuenca, 2007**

Factores de riesgo de sepsis neonatal relacionados con el recién nacido	Hemocultivo + n= 15		Hemocultivo - n= 60		Valor P	RP	Intervalo de confianza 95%	
	No	%	No	%			Límite inferior	Límite superior
	Venopunción	13	21.0	49	79.0	1.000	1.4	0.3
Sondaje nasogástrico	10	20.8	38	79.2	0.810	1.1	0.4	3.0
Intubación endotraqueal	2	15.4	11	84.6	1.000	0.7	0.2	2.4
Ventilación mecánica	2	13.3	13	86.7	0.470	0.6	0.16	2.44
Catéter venoso central	1	16.7	5	83.3	1.000	0.8	0.1	5.2
Apgar < 7 a los 5 minutos de nacimiento	0	0	5	100	0.576	1.3	1.1	1.4

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**

## **4.3 Otros criterios para diagnóstico sepsis neonatal.**

### **4.3.1 Plaquetas**

De 17 neonatos que tenían plaquetas en sangre periférica menor a 100 mil/mm<sup>3</sup>, 8, el 47.1% desarrollaron sepsis y de los 58 que tenían plaquetas igual o superior a 100 mil, 7, el 12.1%, lo desarrollaron. El contraste de estos porcentajes proporcionó un Chi cuadrado de 10.0, con una p=0.005 (Test por continuidad de Yates); RP 3.9 (IC 95% 1.7-9.2). Estos valores indican que un número de plaquetas, en sangre periférica de los neonatos, menor a 100 mil/ mm<sup>3</sup>, tienen con una confianza del 95%, 3.9 veces más la probabilidad de desarrollar sepsis neonatal en relación con los neonatos que tienen una concentración de plaquetas igual o superior a 100 mil/mm<sup>3</sup> (Tabla 10).

### **4.3.2 Leucocitos**

De 4 neonatos que tenían leucocitos en sangre periférica menor a 5 mil y/o mayor a 25 mil/mm<sup>3</sup>, los 4, el 100%, desarrollaron sepsis neonatal, en relación con los 71 que tenían

leucocitos entre 5 y 25 mil/ mm<sup>3</sup> de los cuales 11, el 15.5% desarrollaron sepsis. El contraste de esos porcentaje proporcionó un valor  $p=0.001$  (Test exacto de Fisher), RP 6.5 (IC 95% 3.7-11.1). Esto indica que los neonatos que tienen leucocitos en sangre periférica menor a 5 mil y/o mayor a 25 mil/mm<sup>3</sup> tienen, con una confianza del 95%, 6.5 veces más la probabilidad de presentar sepsis neonatal en relación con los que tienen leucocitos entre 5 y 25 mil (Tabla 10)

#### **4.3.3 Neutrófilos**

De 3 neonatos que tenían en sangre periférica neutrófilos en concentración igual o mayor al 70%, 1, el 33.3%, desarrollo sepsis en relación con los 72 que tenían leucocitos menor al 70%, de los cuales 14, el 19.4% lo desarrollaron. El contraste de estos porcentajes proporcionó un valor  $p=0.493$  (Test exacto de Fisher), RP 1.7 (IC 95% 0.3-9.1). Estos valores indican que la concentración de neutrófilos igual o mayor al 70% no es un criterio para diagnóstico de sepsis neonatal (Tabla 10).

#### **4.3.4 PCR**

De 4 neonatos que tenían una concentración de PCR en sangre periférica igual o mayor a 5 mg/dl, 3, el 75% desarrollaron sepsis y de los 71 que tenían PCR menor a 5 mg/ dl, 12, el 16.9% lo desarrollaron. El contraste de estos porcentajes proporcionó una  $p=0.024$  (Test exacto de Fisher), RP 4.4 (IC 95% 2.1-9.5). Estos valores indican que los neonatos que tenían una concentración de PCR, en sangre periférica, igual o mayor a 5 mg/dl tienen, a un nivel de confianza del 95%, 4.4 veces más probabilidad de presentar sepsis en relación con los neonatos que tenían una concentración de PCR menor a 5 (Tabla 10).

**Tabla 10**

**Otros criterios diagnósticos de sepsis en 75 neonatos menores a 2000 gr ingresados en neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, relacionados con laboratorio y resultados de hemocultivos, Cuenca, 2007**

Resultados de laboratorio	Hemocultivo + n= 15		Hemocultivo – n= 60		Valor P	RP	Intervalo de confianza 95%	
	No	%	No	%			Límite inferior	Límite superior
Plaquetas < 100 mil/mm <sup>3</sup>	8	44.4	10	55.6	0.008	3.6	1.5	8.6
Leucocitos < de 5 mil y >de 25 mil / PCR > 5	4	100.0	0	0	0.001	6.5	3.7	11.1
Neutrófilos > 70%	3	75.0	1	25.0	0.024	4.4	2.1	9.5
	1	33.3	2	66.7	0.493	1.7	0.3	9.1

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**



## **5. Validación de la prueba diagnóstica, procalcitonina, en relación con la prueba de oro: hemocultivo.**

La procalcitonina fue elegida como la prueba a probarse y sus resultados se compararon con los de la prueba de oro, el hemocultivo. Aquella, es una prueba semicuantitativa utilizada para la valoración de los pacientes con sospecha de sepsis; en el presente estudio fue utilizada para confirmar o rechazar la sospecha de sepsis neonatal.

Los resultados de la prueba de procalcitonina fueron valorados sobre la base de los siguientes parámetros: si el resultado fue menor a 0.5 ng/ml se interpretó como negativa para sospecha de sepsis, entre  $\geq 0.5$  y 1.99 de sospecha leve, entre  $\geq 2$  y 9.9 como sospecha moderada e  $\geq 10$  como sospecha alta.

Para estimar el comportamiento de la prueba en cuanto a sensibilidad y especificidad se utilizaron diferentes puntos de corte:

Primer corte: cuando el resultado de la prueba de procalcitonina fue menor a 0.5 ng/ml se catalogó como negativa y los valores iguales o mayores a 0.5 como positivos.

Segundo corte: cuando los valores estuvieron entre menos 1.99 o menos, se clasificaron como negativas y los valores iguales o mayores a 2 como positivos.

Tercer corte: cuando los valores fueron menores o iguales a 9.99 se catalogaron como negativos y los iguales o mayores a 10 como positivos.

La valoración (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) de la prueba de procalcitonina fue realizada con los diferentes puntos de corte. El primer punto (Tabla 11) proporcionó la más alta sensibilidad, 93.3%, es decir, la probabilidad de identificar a los recién nacidos con sepsis, a través de la prueba de procalcitonina, es del 93.3% y la de identificar correctamente los verdaderos negativos que fue del 38.3% (especificidad). Mientras se eleva el punto de corte, la sensibilidad, o capacidad de la prueba de procalcitonina para

diagnosticar sepsis neonatal, disminuye y la especificidad, o capacidad para clasificar al neonato como sano, se eleva. En el presente estudio de sospecha diagnóstica de sepsis neonatal, patología de grave pronóstico, que está asociada con una alta mortalidad, interesa disponer de una prueba diagnóstica temprana con alta sensibilidad, porque diagnosticaría la mayoría de casos sospechosos de sepsis; en este estudio se cumple este precepto con el primer punto de corte, pero la especificidad es baja (38.3%). Debido a que, el resultado de la prueba confirmatoria (hemocultivo positivo) llegaría 3 días después, interesa desde el punto de vista epidemiológico tomar una decisión terapéutica temprana con el riesgo, hasta cierto punto justificable por la gravedad de la sospecha diagnóstica, de tratar a un alto porcentaje de neonatos que resultaron positivos a la prueba de procalcitonina y que 3 días después el resultado del hemocultivo fuese negativo (falsos positivos). Fueron las razones antes indicadas que nos llevaron a elegir el primer punto de corte como el más indicado para realizar el análisis.

**Tabla 11**  
**Distribución de la prueba de procalcitonina en 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, según distintos puntos de corte, Cuenca, 2007**

<b>Puntos de corte de la procalcitonina (ng/ml)</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Valor predictivo + (%)</b>	<b>Valor predictivo – (%)</b>
negativo < 0.5 positivo ≥	93.3%	38.3%	27.5%	95.8%
negativo < 2 positivos ≥ 2	73.3%	70.0%	37.9%	91.3%
negativo < 10 positivos ≥ 10	40.0%	93.3%	60.0%	86.2%

**Fuente: Formularios de recolección de datos  
Realizado por los autores**

Cuando se tomó el valor de la prueba de procalcitonina menor a 0.5 ng/ml como negativo para el desarrollo de sepsis neonatal y los resultados iguales o mayores a 0.5 como positivos, se encontró que de los 15 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal (hemocultivo positivo), 14 fueron positivos a la prueba de procalcitonina (verdaderos positivos) y 1 resultó negativo (falso negativo) y de los 51 neonatos que resultaron positivos a la prueba de procalcitonina 37 tuvieron hemocultivo negativo (falsos positivos) (Tabla 12). Los valores antes indicados proporcionaron una sensibilidad del 93.3% (IC 95% 89.92-96.74), una especificidad del 38.3% (IC 95% 37.43-39.24), un valor predictivo positivo de 27.5% (IC 95% 26.40-28.51) y un valor predictivo negativo del 95.8% (IC 95% 93.70-97.97).

**Tabla 12**

**Comparación en 75 neonatos menos de 2000 gr ingresados en neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso, según hemocultivo positivo y la prueba de procalcitonina  $\geq 0.5$  ng/ ml, Cuenca, 2007**

	Hemocultivo					
		Positivo		Negativo		Total
		Número		Número		Número
Procalcitonina	<b>Positivo</b>	14	(S) 93.3%	37	61.7% (F+)	51
	<b>Negativo</b>	1	6.7% (F-)	23	38.3% (E)	24
	Total	15				75

**S=sensibilidad; E= especificidad; F+= falsos positivos y F- = falsos negativos**  
**Fuente: Formularios de recolección de datos**  
**Realizado por los autores**

La sensibilidad, de la prueba de procalcitonina, del 93.3% indica que la probabilidad de padecer sepsis neonatal es del 93.3%. Es decir de los 15 neonatos con sepsis serán clasificados correctamente, por la prueba de procalcitonina, 14 y 1 será clasificado como falso negativo.

La especificidad del 38.3% indica que de los 60 neonatos considerados como sanos, 23 son clasificados correctamente (verdaderos negativos) y 37 fueron clasificados como falsos positivos.

El valor predictivo positivo del 27.5%, indica que en ese porcentaje, es la probabilidad que un resultado positivo, a la prueba de procalcitonina, corresponda realmente a la presencia de sepsis neonatal, por tanto existe una probabilidad del 72.5% de que existan falsos positivos (Tabla 11).

También se indagó otras pruebas de laboratorio como el número de plaquetas menor a 100 mil por  $\text{mm}^3$ . Esta proporciónó una sensibilidad del 53.3% y una especificidad del 83.3%. La PCR > a 5mg/dl proporcionó una sensibilidad del

20% y una especificidad del 98.5%. La alta especificidad de esta prueba podría ayudar, conjuntamente con otras, a confirmar el diagnóstico de sepsis al igual que con los leucocitos menor a 5 mil y mayor a 25 mil que dio una sensibilidad del 26.7% y una especificidad del 91.7% (Tabla 13).



**Tabla 13.**

**Comparación del hemocultivo positivo con otros criterios diagnósticos de sepsis neonatal relacionados con el laboratorio, en 75 neonatos menores a 2000 gr. ingresados en neonatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007**

<b>Marcadores de sepsis neonatal</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Valor predictivo + (%)</b>	<b>Valor predictivo - (%)</b>
<b>Plaquetas &lt; de 100 mil / mm<sup>3</sup></b>	53.3	83.3	75.0%	87.7%
<b>PCR &gt; 5 mg/dl</b>	20.0	98.3	75.0	83.10
<b>Leucocitos &lt; de 5 mil y &gt;de 25 mil / mm<sup>3</sup></b>	26.7	91.7	44.4	83.3

**Fuente: formularios de recolección de datos elaborado por los autores**

**Elaborado por los autores**

## **7.- DISCUSIÓN**

La infección del recién nacido localizada o generalizada ocupa por su prevalencia y mortalidad un lugar destacado en la patología perinatal, sigue siendo responsable en la actualidad de altas tasas de morbilidad y mortalidad.

Según la OMS del total de recién nacidos vivos en países en vías en desarrollo aproximadamente el 20% evoluciona con infección y de estos el 1% fallece debido a sepsis neonatal. Sabemos además que según la OMS la mortalidad infantil, el 30 a 40% es causada por infecciones, es la mayoría producida por sepsis temprana.

La incidencia de sepsis en países desarrollados oscila entre 1/500 a 1/1600 recién nacidos vivos; en hospitales especializados es cerca de 1/1000 R.N. a término, y 1/230 en recién nacidos de bajo peso, entre prematuros de 1000 a 1500 gramos se ha reportado 164/1.000 nacidos vivos.

En la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso en un periodo de doce meses (año 2006), se evidenció

el ingreso de 177 neonatos con menos de dos mil gramos, de los cuales 40 (22.5%) egresaron con diagnóstico de sepsis.

En España, estudios realizados por López Sastre en un grupo de hospitales de Castrillo, se estudiaron a 203.288 recién nacidos de los cuales 515 (2.5%) fueron diagnosticados de sepsis. En Chile, la incidencia de sepsis en el recién nacido varía entre 1 a 8 por 1000.

En la unidad de neonatología del hospital 1 de Octubre de ISSSTE en la ciudad de México se reporta 60 a 80% de los ingresos a la unidad de neonatología, tienen diagnóstico de sepsis neonatal.

En nuestro estudio realizado a 75 neonatos con menos de 2000gr ingresados en la unidad de neonatología, la frecuencia de sepsis temprana con hemocultivos positivos (prueba de oro) fue de 15 (20%).

Además se estudió cuales pudieron ser los factores de riesgo relacionados con la madre y recién nacido que podrían llevar a producir sepsis.

Gutiérrez Muñoz, et al, en un estudio sobre factores de riesgo en sepsis neonatal realizado en la unidad de neonatología del hospital 1 de Octubre de ISSSTE en la ciudad de México en el año 2005, se incluyeron a 62 pacientes donde se analizó factores maternos y factores dependientes del niño.

**Cuadro 1**  
**Comparación de factores de riesgo de sepsis neonatal relacionados con la madre.**

Factores de riesgo maternos	GUTIERREZ			AUTORES		
	Valor P	Intervalo de confianza 95%		Valor P	Intervalo de confianza 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Rotura prematura de membranas	1.000	0.393	2.944	<b>0.215</b>	0.8	5.5
Infección vías urinarias	0.249	0.716	4.211	<b>1.000</b>	0.3	3.8

**Fuente: Bibliografía citada**

**Elaborado por los autores**

Tanto en el estudio realizado por Gutierrez y en nuestra investigación se puede observar que la rotura prematura de membranas de más de 15 horas y la infección de vías urinarias

concluyen que estos factores no están relacionados con el desarrollo de sepsis neonatal (cuadro N1)

**Cuadro 2**  
**Comparación de factores de riesgo de sepsis neonatal relacionados con el recién nacido.**

Factores de riesgo del recién nacido	GUTIERREZ			AUTORES		
	Valor P	Intervalo de confianza 95%		Valor P	Intervalo de confianza 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Limite inferior	Límite superior
Venopunción	0.635	0.500	3.557	<b>1.000</b>	0.3	5.3
Sondajes	0.390	0.292	1.598	<b>0.810</b>	0.4	3.0
Intubación	0.089	0.135	1.136	<b>1.000</b>	0.2	2.4
Apgar < 7 a los 5 minutos	0.035	1.228	14.081	<b>0.576</b>	1.1	1.4

**Fuente: Bibliografía citada**

**Elaborado por los autores**

Al comparar con el estudio de Gutierrez arrojó que aquellos neonatos que recibieron venopunciones, intubación y sondajes no tienen riesgo de presentar sepsis que concuerda con nuestra

investigación, a excepción de la valoración del Apgar en que Gutierrez le cataloga como un factor de riesgo (cuadro N2).

En el último decenio se ha estudiado a la procalcitonina como posible marcador de cáncer. En 1991 meses antes de la guerra del golfo, un grupo de médicos franceses (Dr. Carsin, Dr. Bouhon) estudiando marcadores de daño pulmonar severo en pacientes quemados que inhalaban gases tóxicos, asociaron su elevación con sepsis en algunos de dichos pacientes, a partir de aquí se iniciaron múltiples estudios.

El grupo del Dr. Gendrel publica el primer estudio en Lancet en el año 1993 y se comprobó la asociación entre infección bacteriana grave en niños y la elevación de la PCT, en 1996 la empresa alemana Brahms comercializa n método inmuno-luminométrico de gran precisión (lumitest). Desde el año 2000 comienzan a publicarse datos de un nuevo método la PCT-Q, que permite la determinación de procalcitonina por un proceso de cromatografía que se puede llevar a cabo en 30 minutos.

La PCT aumenta de 12 a 36 veces sus valores normales a las 2-6 h, con una meseta a las 6 h y una normalización a las 25-30 h; en el caso de la PCR este aumento es de 3 a 8 veces a las 12-18 h, con una meseta a las 20-72 h y una normalización a los 3-7 días. La PCT-Q BRAHMS Diagnostica<sup>®</sup> ofrece un resultado colorimétrico semicuantitativo con cuatro valores: < 0,5; 0,5-1,99; 2-9,99 y  $\geq 10$  ng/ml.

Es evidente que una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos, y cuyas condiciones exigidas son: validez, seguridad, reproductividad, sencillez, mínimos efectos adversos y ser económicamente soportable o dar una buena relación costo-beneficio en relación con otras pruebas conocidas.

En el proceso diagnóstico de la sepsis neonatal los signos clínicos suelen ser inespecíficos y, a menudo, se manifiestan sin constancia de un hemocultivo positivo. Esto es especialmente importante en la probable sepsis neonatal precoz. De ahí el interés de disponer de pruebas de diagnóstico rápido en el

período neonatal precoz como la PCT, que diferencien entre recién nacidos infectados y no infectados.

En nuestro estudio, realizado sobre la práctica clínica en nuestra unidad neonatal a los recién nacidos que cumplen los criterios de inclusión del estudio permite cumplir la mayoría de los requisitos sobre la capacidad de discriminación diagnóstica de una prueba, ya que la comparación de la prueba (PCT) con el patrón de referencia (hemocultivo), fue independiente y a ciegas. Como sabemos a través de la literatura todo recién nacido mientras más prematuro es tiene mayor probabilidad de realizar sepsis, a pesar de tener una alta sospecha diagnóstica en todos los recién nacidos, no se conoció con certeza quién tenía sepsis hasta la confirmación definitiva posterior, pues se recibieron los resultados microbiológicos y analíticos que permitieron clasificar la sepsis (sin utilizar el valor de PCT para ello) de forma diferida.

En todos los pacientes se realizó el método de certeza (en el caso del hemocultivo sólo se obtuvo en 15 pacientes con



resultados positivos). Asimismo, sensibilidad, especificidad y seguridad (VPP y VPN) de una prueba diagnóstica varían según los estudios, el punto de corte, el momento de su realización y la prueba de referencia utilizada.

### Cuadro 3

#### Comparación y distribución de los resultados de la procalcitonina con sus diferentes puntos de corte

ESTUDIO	PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Oviedo. España (Perez Solis)	$\geq 0,65$ ng/ml	85 %	80 %;	81%	84.2%
Alicante, España (Pastor Peidró)	2 ng/ml	100 %	81,9 %	25 %	100 %
Blommendahl et al	1 ng/ml	77 %	62 %	16 %	97 %
Asturias España (López Sastre)	0,59 ng/mL	81,4%	80,6%	87.3 %	72.5%
	0,69 ng/mL	86,5%	72,7%	83.3 %	77.4% .
	1,34 ng/ml	73,7%,	80,6%,	85.7 %	65.9% ;
<b>Autores</b>	<b>&gt;0.5ng/dl</b>	<b>93.3%</b>	<b>38.3%</b>	<b>27. 5%</b>	<b>95.8 %</b>
	<b>&gt; 1.99 ng/dl</b>	<b>73.3%</b>	<b>68.3%</b>	<b>37. 9%</b>	<b>91.3 %</b>
	<b>&gt; 9.99ng/dl</b>	<b>40.0%</b>	<b>93.3%</b>	<b>60. 0%</b>	<b>86.2 %</b>

Fuente: Bibliografía citada

Elaborado por los autores

En lo que concierne al estudio de la validez de la prueba de procalcitonina, se tomó un valor de procalcitonina  $< 0.5$  ng/ml como negativo para el desarrollo de sepsis neonatal según la

bibliografía, encontrando a 15 neonatos con hemocultivo positivo que concordaron también con 14 que resultaron positivos a la prueba de procalcitonina, con una alta sensibilidad (93.3%) indicando que la probabilidad de padecer sepsis neonatal es del 93.3%. En comparación con otros estudios disponibles, como los reactantes de fase aguda, no establecen el diagnóstico de sepsis en el neonato. La espera de resultados microbiológicos deja al neonato desprotegido. Mientras esto sucede, una infección inminente puede estar ocurriendo y en consecuencia el manejo de la misma se realizaría de manera empírica en base al resultado de la prueba por su alta sensibilidad, hasta confirmar el diagnóstico. Sin embargo este punto de corte no tiene concordancia con los resultados obtenidos por otros autores ya que la especificidad es baja (38%).

Pero si comparamos el punto de corte de  $< 0.5-1.99$  ng/dl, es quizá el que tiene más relación en cuanto a sensibilidad y

especificidad con el estudio realizado por Blommendahl et al.  
(cuadro 3)

### Cuadro 4

#### Comparación de otro criterio diagnóstico de sepsis neonatal relacionados con el laboratorio

ESTUDIO	PCR	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Oviedo. España (Perez Solis)	≥ 5 µg/ml	80 %	95 %	94.1%	82.6%
<b>Autores</b>	<b>≥ 5 µg/ml</b>	<b>20.0</b>	<b>98.3</b>	<b>75.0</b>	<b>83.10</b>

Fuente: Bibliografía citada

Elaborado por los autores

La Proteína C Reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda y al igual que la PCT, es un excelente marcador de infección bacteriana, siendo su determinación rápida y fácil de realizar. La PCR tiene una cinética más lenta que la PCT lo que le hace

menos útil en el diagnóstico agudo. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 2-3 h después del estímulo inicial, la PCR lo hace alrededor de las 12 horas, cuando la PCT alcanza su máximo. El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, de forma que los valores plasmáticos pueden permanecer elevados aún cuando la infección está remitiendo.

A diferencia de la PCT, la PCR también es inducida por estados inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas menores o infecciones víricas.

Al revisar y comparar los valores de PCR de nuestro estudio con el estudio de Perez la especificidad y el VPN son altos, por lo que observamos que todos los neonatos con valores de PCR >5 tienen alta probabilidad de presentar sepsis (cuadro 4).

La conclusión a la que se llega es que no son parámetros excluyentes entre sí, si no complementarios.

En nuestro estudio también estudiamos el comportamiento de las plaquetas en la sepsis, donde observamos que los que tienen plaquetopenia es un factor para presentar sepsis.

## **8.- CONCLUSIONES**

- ◆ La frecuencia de sepsis temprana neonatal en nuestro estudio realizado a 75 neonatos ingresados a la unidad de neonatología con menos de 2000gr es del 20% (15 neonatos).
- ◆ Los pacientes con factores maternos como rotura prematura de membranas de más de 15 horas y las infecciones de vías urinarias o vaginales presentaron sepsis con mayor frecuencia; sin embargo, no hubo una diferencia estadística significativa.
- ◆ Los neonatos sometidos a venopunciones y sondajes, presentaron sepsis con mayor frecuencia, aunque no hubo una diferencia estadística significativa.
- ◆ En nuestro trabajo de los neonatos que presentaron hemocultivo positivo, ninguno tuvo APGAR menor de 7 a los 5 minutos, por lo tanto la asfixia no tuvo relación con la presentación de riesgo de sepsis neonatal, posiblemente

el comportamiento se modifique con una muestra mas grande.

- ◆ La prueba de PCT tiene una alta sensibilidad (93.3%), con el punto de corte en 0.5ng/dl, pero la especificidad es baja (38.3%), lo cual indica que hay un alto porcentaje de falsos positivos.
- ◆ Los resultados encontrados difieren con la literatura, ya que con un punto de corte similar otros trabajos reportan una especificidad mas alta.
- ◆ Hemos observado que con valores de PCT superiores a 10ng/dl, se puede determinar de mejor forma los verdaderos negativos.
- ◆ Cuando la prueba de PCT tiene niveles inferiores de 10ng/dl, la posibilidad de presentar sepsis temprana no se descarta, por lo que se debe hacer un seguimiento clínico estricto del neonato, y realizar nuevo control de PCT en las próximas horas.



- ◆ Se demostró que valores de PCR  $>5$ , recuentos de leucocitos entre  $>25.000$  y  $<5000$  y plaquetas ( $<100.000$ ) constituyen criterios validos para diagnosticar sepsis, con diferencia estadística significativa.

## 9.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cuba Nadia, Arequipa Perú, sepsis neonatal, 1997  
disponible en:  
<http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/sepsis-neonatal.pdf>
2. Gutierrez Muñoz, México, factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México, 2005, vol 10, N002, paginas 21-24, disponible en:  
<Hppt://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/473/47310204.pdf>
3. Balc C, Sunguterkin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. Crit Care 2003; 7(1): 85-90.
4. [Gómez Rivera Norberto](#), México, procalcitonina semicuantitativa, 2006, disponible en: [www. Procalcitonina semicuantitativa \(PCT-Q\) como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en niños con sepsis bacteriana.htm](http://www.procalcitonina-semicuantitativa-(PCT-Q)-como-prueba-diagnostica-y-marcador-pronostico-en-ninos-con-sepsis-bacteriana.htm)
5. Cuba Nadia, op cit

6. Holer Ernest, Suiza, Un análisis de sangre podría evitar el uso inapropiado de antibióticos, según investigadores suizos, 2004, disponible en: <http://www.consumer.es/web/es/salud/2004/02/22/96048.php>. 2004
7. Pérez Solís, España, Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial, vol 64, N4, 2006, pags 349-353, disponible en: <http://dia/net.unirioja.es/serviet/articulo?codigo=1959803>
8. Pastor Peidróa J, España, Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección, dic 2007, vol 67, N6, pag 530-535, disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.resumen?pidet=1311301>
9. López Sastre, España, Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de

origen nosocomial, 2007, vol 47, pag 284-291, disponible en: [www.sccalp.org/boletin/201/BolPediatr2007\\_47\\_284-291.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/201/BolPediatr2007_47_284-291.pdf)

10. A Blanco Quirós. El uso clínico de pruebas analíticas diagnósticas en las sepsis infantiles Área de Pediatría. Universidad de Valladolid. España. Diciembre 2007.

Volumen 67 - Número 06 p. 527\_529

11. M.A. Diéguez Junquera, José Blas López Sastre, Gil Daniel Coto Cotallo, España, Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical, Anales españoles de pediatría: Publicación

12. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiebetal, México, protocolos neonatología, 2000 disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/sepsis-neonatl.pdf>

13. Becker KL, Monaghan KG, Silva O L, México, protocolos sepsis, 2000. disponible en:

<http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/sepsis-neonatl.pdf>

14. Stoll Bárbara J, Kliegman Robert M. El feto y el recién nacido, tratado de pediatría, editorial McGraw-Hill Interamericana, México, décima séptima edición, 2001. pag 519-523.
15. Bellanti JA. Basic Immunologic principles underlying vaccination procedures. *Pediatr Clin NA* 1990; 37:513-30
16. Cederqvist L, Ewool L, Litwin S. The effect of fetal age, birth weight, and sex on cord blood immunoglobulin values. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:520-5.
17. Allansmith M, Mc Clennan B, Butterworth M. The development of immunoglobulin levels in man. *J Pediatr* 1968; 72:276-90.
18. Horwitz M, Silverstein S. Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest* 1980; 65:82-94.

19. Cuba Nadia, op cit
20. Alda Maria, Hospital Materno Infantil Ramón Sarda. Chile, profilaxis sepsis, 2000 disponible en:  
[http://www.rms.cl/Numeros\\_anteriores/RMS\\_2/Sepsis%20neonatal,%20riesgos%20y%20profilaxis.htm](http://www.rms.cl/Numeros_anteriores/RMS_2/Sepsis%20neonatal,%20riesgos%20y%20profilaxis.htm)
21. Cuba Nadia, op cit
22. Vincent J-L: Procalcitonin: The Market of sepsis. Crit care Med 2000; 28(4): 1226-1228.
23. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiebetal, op. Cit
24. Moro M. Infección bacteriana en el recién nacido. An Esp Peditr 1992; 49; 174-90.
25. Gerdes, S.J.: Clinocopathologic Approach to the Diagnosis of neonatal sepsis. Clinics in Perinatology, 1991. 18 (2): 361.
26. Baker CL. Grupo B-Streptococcal infections in neonates. Pediatr Rev, 1979: 95: 89-98.

27. Quero J. Infecciones en el recién nacido. En: Hernández M. Tratado de Pediatría, 2ª ed. Madrid. Ed. Díaz de Santos S.A., 1994: 286-18.
28. Powell Keith R, Sepsis y shock, tratado de pediatría, editorial McGraw-Hill Interamericana, México, décima séptima edición, 2001. pag 122-125
29. Becker KL, Monaghan KG, Silva O L, op. Cit.
30. Powell Keith R, op. Cit. pag 128-131.
31. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348:138-50.
32. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, doubleblind, placebo controlled, multicenter trial. Crit Care Med. 1997;25:1115-24.
33. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR. The neonatal blood counting in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr, 1979: 95: 89-94.

34. Assicot M, Gendrel D, México, profilaxis sepsis neonatal, 2000 disponible en: [http://www.rms.cl/Numeros\\_anteriores/RMS\\_2/Sepsis%20neonatal,%20riesgos%20y%20profilaxis.htm](http://www.rms.cl/Numeros_anteriores/RMS_2/Sepsis%20neonatal,%20riesgos%20y%20profilaxis.htm)
35. Henderson DC, Ripping JJ Stimulus-dependent production of cytokines and pterins by peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Lett* 1995; 45: 29-34.
36. Tracery KJ, Cerami A Tumor necrosis factor: An updated review of its biology. *Crit Care Med* 1993; 21: 415-422.
37. Moldawer LL, Lowry SF Interactions among proinflammatory cytokines and the classic-endocrine system in sepsis and inflammatorion. En: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for future Critical Care*. New York: Raven Press Ltd, 1994; 119-136.



38. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC Role of tumor necrosis factor-alfa in disease states and inflammation. Crit Care Med 1993; 21: 447-463.
39. Kaufman P, Tilz GP, Lueger A, Demel U Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. Intensive Care Med 1997; 23: 841-848.
40. Silva Mejías C, Gamboa Antiñolo F, López Cortés LF, Cruz Ruiz M, Pachón J Interleukin-1 beta in pleural fluids of different etiologies. Its role as inflammatory mediator in empyema. Chest 1995; 108: 942-945.
41. Thijs LG, Hack CE Time course of cytokine levels in sepsis. Intensive Care Med 1995; 21: 258-263.
42. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. Chest 1993; 103: 565-575.

43. Nielsen OH, Ciardelli T, Wu Z, Langholz E, Kirman I  
Circulating soluble interleukine-2 receptor alpha and beta  
chain inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*  
1995; 90: 1.301-1.306.
44. Dipiro JT, Howdieshell TR, Goddard JK, Callaway DB,  
Hamilton RG, Mansberger AR Jr Association of interleukin-  
4 plasma levels with traumatic injury and clinical course.  
*Arch Surg* 1995; 130: 1159-1162/1.162-1.163.
45. Marchand A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent  
JL, Goldman M Interleukin-10 production during  
septicaemia. *Lancet* 1994; 343: 707-708.
46. Doughty LA, Kaplan SS, Carcillo JA Inflammatory and  
nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ  
failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.137-1.143.
47. Van Deventer SJH Tolerance and susceptibility to  
bacterial endotoxins. En: Kinney JM, Tucker HN eds.  
*Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for future Critical  
Care*. New York: Raven Press Ltd, 1994; 149-163.

48. Boermeester MA, Van Leeuwen PA, Coyle SM, Wolbink GJ, Hack CE, Lowry SF Interleukin-1 blockade attenuates release and dysregulation of the hemostatic mechanism during human sepsis. Arch Surg 1995; 130: 739-748.
49. Saatvedt K, Lindberg H, Michelsen S, Mollnes TE Release of interleukin-6 and activation of complement during and after pediatric cardiopulmonary bypass. Effect of autotransfusion of shed mediastinal blood and ultrafiltration. Citokine 1996; 8: 417-420.
50. Chrousos GP The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332: 1.351-1.362.
51. García de Lorenzo A, López Martínez J, Añón JM, Sánchez Castilla M, Díaz Díaz D, Vaquero Collado C Anterior pituitary and thyroid response after trauma. Modifying factors. Intensive Care Med 1997; 23: 188.

52. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
53. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM Procalcitonin in diagnosis of severe infection. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-333.
54. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF, kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998, 24: 888-892.
55. Domenech E, Padilla ML, Igea M. Valoración de la proteína C reactiva en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. Influencia en el tipo de gérmenes y de otros factores. *Rev Esp Pediatr*, 1994; 4: 305-13.
56. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF, kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998, 24: 888-892.

57. Pérez Solis D, Colombia, infectología, 2001.  
disponible en:  
<http://www.encolombia.com/medicina/infectologia/revista/panadeinfev4-1-investigainfecperina.htm>
58. Blackburn WD Jr Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. J Rheumatol 1994; 42 (S): 9-13.
59. Yentis SM, Soni N, Sheldon J C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. Intensive Care Med 1995; 21: 602-605.
60. Meisner M. procalcitonin: A new innovate infection parameter, biochemical and clinical aspects. 3ed. Ver lag, Stutgard: Georg Thieme; 2000.
61. Balç C, Sunguterkin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. op. cit.
62. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. Intensive Care Med 2000; 26: S146-S147.

63. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993, 341, 515-518.
64. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994. 76(6): 1605-1608.
65. Gendrel D, Raymond J, Assicot M. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (6): 1240-1242.
66. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/ systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7): 250-256.

67. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. *Antibiotic Chemother* 2000; 50: 10-19.
68. Schifter S, Johansen TE, Johnsen AH. Molecular characterization of calcitonin generelated peptide in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. *Peptides* 1995, 16(8): 1489-1496.
69. Russwurm S, Stonans J, Stonane E, Wiederhold M, Luber A, et al. Procalcitonin and CGRP-L m RNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16(2): 109-112.
70. Muller B, Becker KL, Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(41-42): 595-602.
71. García Patricia, Pérez Carlos, hemocultivo, universidad Católica de Chile, 2005, disponible en: [http://www.ispch.cl/lab\\_sal/doc/proc\\_emo.pdf](http://www.ispch.cl/lab_sal/doc/proc_emo.pdf).

## **10.- ANEXOS**

### **INDICE DE ANEXOS**

**1.- Presupuesto.**

**2.- Hoja de recolección de datos.**

**3.- Consentimiento informado.**



## **1.- PRESUPUESTO.**

### **Costos de materiales**

MATERIALES	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
1) Pruebas de procalcitonina	75	35	2625
2) Tubos de ensayo	100	0.50	50
3) Frascos para hemocultivo	150	3	450
4) Agujas	200	0.03	6
5) Algodón	2	2.50	5
6) Jeringuillas 5ml	150	0.07	10
7) Alcohol	2	1.50	3
8) Copias	500	0.03	15
9) Lapiceros	20	0.25	5
10) Guantes estériles	150	0.50	75
11) Hojas papel bond	1000	0.02	20
12)Correctores	3	1	3
13) Esparadrapo	1	3	3
14) Varios			100
TOTAL			3370

Costo total: es de 3370 dólares

## 2.- FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD ESTATAL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
POSTGRADO DE PEDIATRÍA

### FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UTILIZACIÓN DE LA PROCALCITONINA COMO INDICADOR PARA EL  
DIAGNOSTICO DE SEPSIS TEMPRANA EN NEONATOS QUE PESEN MENOS DE  
DOS MIL GRAMOS INGRESADOS EN NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL  
VICENTE CORRAL MOSCOSO DE LA CIUDAD DE CUENCA, DESDE JULIO  
2007- DICIEMBRE 2007.

VALORACIÓN DE LA PROCALCITONINA SEMICUANTITATIVA EN EL  
DIAGNOSTICO DE SEPSIS TEMPRANA CONFORMADOS MEDIANTE  
ESTUDIO DOS HEMOCULTIVOS

Apellidos \_\_\_\_\_  
HC \_\_\_\_\_

Nº de

Sexo:  M  F Fecha de Nacimiento:     
dd mm aa

Edad/horas de toma de muestra

Fecha del cuestionario:     
dd mm aa

Peso \_\_\_\_\_

Factores de riesgo:

Parto pretérmino \_\_\_\_\_ RPM >18h \_\_\_\_\_

Infección materna en último trimestre gestación \_\_\_\_\_ tratamiento:  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

APGAR \_\_\_\_\_ ventilación mecánica \_\_\_\_\_ intubación \_\_\_\_\_  
catéteres \_\_\_\_\_ venopunciones \_\_\_\_\_ sondajes \_\_\_\_\_ otros \_\_\_\_\_

Exámenes:

1. VALORES PROCALCITONINA SEMICUANTITATIVA

Negativa \_\_\_\_\_ valida negativa \_\_\_\_\_ valida positiva \_\_\_\_\_

2. VALORES DE HEMOGRAMA

Leucocitos \_\_\_\_\_ Neutrófilos \_\_\_\_\_ Linfocitos \_\_\_\_\_ Eosinófilos \_\_\_\_\_  
Basófilos \_\_\_\_\_ Monocitos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_

3. VALOR PCR \_\_\_\_\_

4. HEMOCULTIVO: Nº 1 \_\_\_\_\_ Nº 2 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador \_\_\_\_\_

### **3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

TITULO: Utilización de la procalcitonina como indicador para el diagnóstico de sepsis temprana en neonatos que pesen menos de dos mil gramos ingresados en la unidad de neonatología del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, desde Julio 2007- Diciembre 2007.

**SUBTÍTULO: Valoración de la procalcitonina semicuantitativa en el diagnóstico de sepsis temprana confirmados mediante dos hemocultivos.**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Apellidos del neonato:

Institución:

Fecha:

Señor padre de familia la presente tiene el objetivo de informarle acerca del estudio a realizarse sobre el uso de la procalcitonina como de diagnóstico temprano de sepsis en neonatos ingresados en esta unidad, debido a que en la actualidad los procesos infecciosos se han convertido en un problema de salud pública que cada vez es más frecuente, su importancia radica en las múltiples complicaciones que predisponen al deterioro del estado de salud. Por lo que creemos conveniente implementar una nueva prueba que nos permita dar un diagnóstico temprano de sepsis y a su vez llegar a un tratamiento oportuno del mismo, por lo que

se pretende realizar el trabajo de investigación que lleva por título Utilización de la procalcitonina como indicador para el diagnóstico de sepsis temprana en neonatos que pesen menos de dos mil gramos ingresados en la unidad de neonatología del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, desde Julio 2007- Diciembre 2007.

El mismo que será realizado por el Dr. Geovanny Abril I, Dr. Jhon Chimbo N, Dr. Paúl Escalante C. médicos postgradistas de pediatría de la Universidad de Cuenca, el mismo consiste en tomar la muestra de sangre de rutina al ingreso en la unidad, la misma que se utilizará para el resto de pruebas en estudio; además le comunicamos que no se realizará ningún procedimiento extra que represente un riesgo en la salud del niño, tampoco representará un gasto económico para su persona, se guardará reserva sobre los datos individuales obtenidos en el estudio, pero los datos generales se darán a conocer en el estudio, el representante tiene la plena autorización y libertad para participar, mantenerse en el estudio o separarse del mismo. Para la realización de este estudio requerimos de su consentimiento.

Yo .....con  
número de cédula.....en calidad de  
..... del

neonato..... manifiesto que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que se realice los procedimientos indicados para el presente estudio.

Firma del representante

.....

Firma Testigo:

.....

Atentamente:

Dr. Geovanny Abril I.  
Médico

Dr. Jhon Chimbo N.  
Médico

Dr. Paul Escalante C.  
Medico

.....  
Nro Tef: 2814829  
Jose Burbano 1-32

.....  
Nro Tef: 2810974  
Puerto de palos SN

.....  
Nro Tef: 2811244  
Av. Don Bosco 5-84.

## **11.- BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA**

1.-Elorza MD, Omeñaca A. Sepsis neonatal. Incidencia y resultados sobre una población de 45.731 recién nacidos vivos. *An Esp Pediatr*, 1987; 26: 319-27.

2.-Krauel X, Lizarraga I, Iriondo M. Estudio epidemiológico y diagnóstico de la sepsis neonatal. Libro de Ponencias de la XII Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Tenerife, 1991: 30-45.

3.-Quero J. Infecciones en el recién nacido. En: Hernandez M. Tratado de Pediatría, 2ª ed. Madrid. Ed. Diaz de Santos S.A., 1994: 286-18.

4.-Baker CL. Grupo B-Streptococcal infections in neonates. *Pediatr Rev*, 1979: 95: 89-98.

5.-Gotoff SP. Infecciones del recién nacido. En: Behrman RE, Nelson. Tratado de Pediatría, 14ªed. Madrid. Interamericana-McGraw-Hill, 1992: 595-12.

6.-García MJ, Salas A, Peña P, Quero J. Sepsis por estafilococo coagulasa negativo en recién nacidos portadores de catéteres vasculares centrales. *An Esp Pediatr*, 1990; 32: 518-22.

7.-StGeme III JW, Harris MC. Infección por estafilococo coagulasa negativo en el recién nacido. *Clin Perinatol*, 1991; 2: 287-308.

8.-Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*, 1988; 12: 761-7.

9.-Brockhaus M Soluble TNF receptor: What is the significance. *Intensive Care Med* 1997; 23: 808-809.

10.-Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB. Significance of serial C Reactive Protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*, 1993; 92: 431-35.

11.-Sánchez Castilla M, López Martínez J, Teulon González M, Jiménez Jiménez J, Rodríguez Tato P, Asuero de Lis MS Iron metabolism in elective surgery: The role of

anaesthesia. En: Roussos C. 8th European Congress of Intensive Care Medicine. II. Free papers. Bologna: Monduzzi Editore, 1995; 281: 284.

12.-Casado Flores J, Blanco Quiros A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana, An Esp Pediatr 2001, 54: 69-37.

13.-Delevaux I, Andre M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes. Ann Rheum Dis 2003, 64(4): 337-340.

14.-Fleischhack G, Cipic D, Juetter J, Hasan C, Bode V. Procalcitonin a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. Intens Care Med 2000, 26: 202-206.

15.-Russwurm S, Stonans J, Stonane E, Wiederhold M, Lubber A, et al. Procalcitonin and CGRP-L m RNA expression in various human tissues. Shock 2001; 16(2): 109-112.



16.-Suarez Domenech V, White JC, Wagner KE, Snider RH, Nysten ES, Becker KL. Non-neuroendocrine calcitonin gene family of peptides: pathophysiological role of hormones in human sepsis. *Endocrine Society* 2001, 3:473.