



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA**



PROYECTO TERMINAL

“Utilidad de BH y PCR para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA

QUE PRESENTA LA MEDICA CIRUJANA

“ZAIÉ GARCÍA CARRILLO”

**M.C. ESP. MARCO ANTONIO TORRES MORALES
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA**

**M.C. ESP. JOSELITO HERNANDEZ PICHARDO
MEDICO SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. EN C. MARIA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNANDEZ CERUELOS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**DR. EN C. JESUS CARLOS RUVALCABA LEDEZMA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

Pachuca de Soto Hidalgo, noviembre del 2020

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

"Utilidad de BH y PCR para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA QUE SUSTENTA LA MÉDICA CIRUJANA:

ZAIDÉ GARCIA CARRILLO

PACHUCA, DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

DRA. EN C. MARIA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNANDEZ CERUELOS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DR. EN C. JESUS CARLOS RUVALCABA LEDEZMA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. MARIO ALBERTO TENORIO PASTRANA
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. MARCO ANTONIO TORRES MORALES
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MÉDICA

M.C. ESP. JOSELITO HERNANDEZ PICHARDO
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL



Secretaría de
Salud
México



Hospital General de Pachuca

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
JEFATURA DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

Hazle frente y ponle fin a la violencia contra mujeres (tu respeto
y empatía son parte del cambio)

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área Generadora:	Departamento de Investigación
No. De Oficio:	194/2020

Pachuca, Hgo. a 19 de noviembre de 2020

MC ZAIDE GARCIA CARRILLO
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del proyecto terminal: Utilidad de BH y PCR para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020, cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de proyecto terminal**.

Al mismo tiempo le informo que deberá dejar una copia del documento impreso en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN

Dr. Marco Antonio Torres Morales - Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría.

Dr. Josecito Hernández Pichardo - Especialista en Pediatría y Asesor de Tesis.



DEDICATORIA

A mis padres, María Rosa Carrillo Hernández e Ignacio García Salazar, quienes me han regalado la vida y me han dado la oportunidad de llegar a este momento de mi vida, quienes me han inspirado para luchar y seguir siempre hacia adelante. A mi hermana Marianella García Carrillo quien siempre me apoya a pesar de todo. A mi familia gracias.

A mis asesores Dr. Joselito Hernández Pichardo, Dr. Jesús Ruvalcaba Ledezma y a la Dra. Alejandra Ceruelos quienes incondicionalmente me guiaron para culminar este proyecto, por su paciencia y disponibilidad, por ser un verdadero apoyo. Al Hospital General Pachuca que se convirtió en mi segunda casa, en el lugar donde he crecido profesional y personalmente, a mis adscritos quienes han sido mis guías, pero sobre todo a los pacientes quienes han sido mis maestros, quienes me han enseñado una forma diferente de ver la vida.

A mi novio quien ha sido un apoyo fundamental en este camino, gracias por tu paciencia, cariño y apoyo, gracias por ser mi compañero de vida y mi fuerza en esta etapa de mi vida.

INDICE	Página
I.Introducción	1
II. Antecedentes	2
III Justificación	9
IV. Objetivos	10
V. Planteamiento del problema	11
VI. Hipótesis	12
VII. Método	13
VIII. Marco Teórico	15
IX. Propuesta de solución	20
X. Análisis	21
XI. Conclusiones	31
XII. Recomendaciones	32
XIII. Sugerencias	33
XIV. Bibliografía	34
XV. Anexos	40

I. Introducción

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la infección neonatal temprana (INIT) son esenciales para prevenir complicaciones potencialmente mortales. La presentación clínica sutil e inespecífica y los valores predictivos bajos de los biomarcadores complican el diagnóstico precoz. Esta incertidumbre comúnmente da como resultado un tratamiento empírico innecesario y prolongado. Una prueba de laboratorio en este caso la Biometría hemática (BH) y proteína C reactiva (PCR), o la combinación de estas, sería útil para orientar a los médicos en el área neonatal para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno de infección neonatal temprana.

Comparar el uso de Biometría Hemática, Proteína C Reactiva como biomarcadores de utilidad en pacientes con hemocultivo positivo en recién nacidos a término para el diagnóstico precoz en la sepsis neonatal temprana en el servicio de UCIN del Hospital General Pachuca

Se realizó un estudio transversal, analítico retrospectivo, el tamaño de muestras fue de 54 recién nacidos que cumplieron con criterios de inclusión.

De los 54 recién nacidos estudiados, 15 fueron del sexo femenino y 39 del sexo masculino, edad gestacional con una media de 36.56 SDG, peso con una media de 2550 grs, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para los leucocitos, la proteína C reactiva, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos fue de: Leucocitos 13%, 96%, 33%, 86%, proteína C reactiva 25%, 0%, 4%,0%, plaquetas 2%,76%,15%,85%, hemoglobina 0%,85%,0%,83%, y neutrófilos 5%, 52%,15%,86%.

El hemograma y la proteína C reactiva no son útiles para el diagnóstico de infección neonatal temprana

Palabras claves: Infección neonatal temprana, biomarcador, biometría hemática, proteína C reactiva

II. Antecedentes

La infección neonatal es un problema de salud pública mundial que debe abordarse. El diagnóstico clínico y el tratamiento de la sepsis neonatal es complicado. Se ha buscado constantemente un biomarcador de sepsis ideal que tenga alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), de modo que tanto el diagnóstico como la exclusión de la sepsis neonatal se puedan realizar lo antes posible y de forma apropiada. El biomarcador de sepsis ideal nos ayudará a orientarnos sobre cuándo no comenzar con antibióticos en caso de sospecha de sepsis y la duración total del ciclo de antibióticos en caso de sepsis comprobada. Hay numerosos biomarcadores de sepsis que se han evaluado para la detección temprana de sepsis neonatal, pero hasta la fecha no existe un biomarcador ideal único que cumpla con todos los criterios esenciales para ser un biomarcador ideal.¹

El riesgo de sepsis neonatal temprana es sólo del 0,21% en los recién nacidos asintomáticos con antecedentes de riesgo, del 2,6% cuando el examen es dudoso y de aproximadamente el 11% cuando hay enfermedad clínica en el examen. Sin embargo, la sospecha de sepsis neonatal es uno de los diagnósticos más frecuentes que se hacen en la UCIN² y son tratados como si estuvieran infectados y reciben antibióticos innecesariamente. Por ejemplo, hasta el 65-95% de los recién nacidos reciben antibióticos empíricos por sospecha de infección neonatal temprana, pero solo 1 a 5% de ellos tienen hemocultivos positivos.³

Se estudió la utilidad de los niveles seriados de PCR en el diagnóstico de infección /sepsis neonatal. Los recién nacidos ingresados en un hospital universitario de atención terciaria se clasificaron en tres grupos: sepsis probada (cultivo positivo de cualquier fluido corporal), sepsis probable (cultivo negativo, pero parámetros clínicos y de laboratorio sugestivos de sepsis) y sin sepsis (no sugestivo de sepsis). La PCR se midió en el momento de la presentación clínica (PCR 1) y PCR 2 y 3 a las 24 y 48 horas respectivamente. La sospecha de infección / sepsis se evaluó como de inicio temprano (≤ 72 h) en 300 recién nacidos y de inicio tardío (> 72 h) en 150 ocasiones en 100 recién nacidos. Hubo una fuerte correlación entre

los diagnósticos de sepsis probada o probable y niveles elevados de PCR ($\geq 1,0$ mg / dl), tanto para los episodios tempranos como para los de inicio tardío, lo que respalda la utilidad diagnóstica de la PCR. La sensibilidad de PCR 2 fue $>$ PCR 1, pero la sensibilidad máxima se logró solo con el nivel de PCR 3. Un nivel de PCR tiene un valor predictivo mucho más alto para descartar que para descartar una infección / sepsis neonatal (alcanzando casi el 99-100% para ambos tipos de sepsis). Las mediciones seriadas de PCR son útiles en el diagnóstico de infección / sepsis neonatal. El valor predictivo de que el nivel de PCR 1 sea normal en la evaluación inicial no puede justificar la interrupción del tratamiento con antibióticos. El nivel de PCR 3 virtualmente puede descartar o confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal.⁴

El diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el tratamiento y pronóstico de los recién nacidos con infecciones bacterianas nosocomiales. Este estudio evaluó la combinación de marcadores (PCR; más IL-6) para diagnosticar infecciones bacterianas en recién nacidos. Los marcadores se midieron inicialmente, y la PCR se midió nuevamente a las 12-24 horas después. Los resultados fueron los siguientes: La combinación de IL-6 y PCR tuvo una sensibilidad (78,12%; IC del 95%, 60,03–90,72%), VPN (91,3%; IC del 95%, 82,38–96,32%) y coeficiente de probabilidad negativa (LR-) (0,29; IC del 95%, 0,12–0,49). La combinación de IL-6 y PCR mostro buenos resultados, sin embargo, no es suficiente para un solo uso.⁵

Al evaluar si la PCR sérica < 10 mg / l, medida en las primeras 36 horas de vida, predice la ausencia de infección neonatal temprana en un grupo de neonatos de alto riesgo se obtuvo lo siguiente: Se admitieron al estudio 138 recién nacidos (peso medio al nacer $1\ 828 \pm 787$ gramos, edad gestacional $32 \pm 3,9$ semanas). Las indicaciones más comunes de ingreso fueron Parto prematuro espontáneo (SPTL) (46%), Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (17%) y Ruptura prematura prolongada de membranas (PPROM) (12%). El 22% ($n = 30$) de los recién nacidos nacieron de madres infectadas por el VIH. Se administró terapia de reemplazo de surfactante al 19% de los recién nacidos. Una PCR sérica < 4 mg / l estuvo presente en el 91% ($n = 125$) y > 4 mg / l en el 8% ($n = 13$). Se aisló un

organismo de las muestras de hemocultivo en 2 (1,4%) de los casos. Es muy probable que ambos organismos fueran contaminantes cuando se consideró el curso clínico de los recién nacidos. Una PCR sérica <4 mg / l en comparación con una PCR > 4 pero <10 mg / l no difirió en su capacidad para identificar infección neonatal temprana.⁶

La septicemia es una enfermedad grave en la población pediátrica que depende en gran medida del diagnóstico y el tratamiento en términos de tasa de morbilidad y mortalidad. Las pruebas para ayudar a los médicos a tomar decisiones adecuadas son de gran prioridad. En este estudio evaluaron el valor predictivo de cada biomarcador para encontrar el más valioso en función del cual se iniciaría terapia empírica razonable antes del diagnóstico definitivo mediante hemocultivo. En este estudio retrospectivo se inscribió un total de 378 pacientes, de los cuales 200 (52,91%) fueron Niños. Se obtuvo hemocultivo positivo en 171 (45,23%) pacientes. Aumento significativo observado en niveles de recuento absoluto de leucocitos (ANC), recuento absoluto de bandas (ABC), plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) entre pacientes con hemocultivo positivo en comparación con hemocultivo negativo (valor de p de 0,0012, $<0,0001$, $<0,0001$, 0,03 y 0,018, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los recuentos de GB entre dos grupos (valor de p = 0,1344). El parámetro hematológico sensible (88,89%) y el parámetro más específico en nuestras evaluaciones fue PCR (92,27%).⁶

El ancho de distribución eritrocitaria (RDW), el cual se calcula en base al grado de heterogeneidad del volumen del eritrocito, que tradicionalmente se conoce como anisocitosis, se cuantifica de forma convencional mediante una ecuación simple, en la que la desviación estándar de los volúmenes de eritrocitos se divide por el volumen corpuscular medio de los eritrocitos, y luego multiplicado por 100, para expresar datos como un porcentaje. El RDW elevado está asociado a morbimortalidad en múltiples patologías cardíacas en adultos y escolares. Se revisaron expedientes de recién nacidos en el Hospital Central de enero 2017 a diciembre 2019. Se analizaron hemocultivo, BHC, PCR y datos clínicos para

sepsis temprana. Se definió sepsis temprana a la presencia de datos clínicos más hemocultivo positivo y sospecha con 2 parámetros de laboratorio alterados y datos clínicos. Se analizaron 214 RN de término y pretérmino. La mediana de EG fue 35 (25-41.1), la mediana del peso al nacimiento 1840 g (540- 475). 63.5% pacientes de neonatología y 36.5% ingresados en lactantes. Se estableció el diagnóstico de sepsis temprana por hemocultivo en 24 pacientes (12%), el germen aislado más frecuente fue *Escherichia coli* (25%). El RDW fue de 16.39 +/-1.8 vs 16.91 +/- 2.1 y no resultó significativo para el diagnóstico ni desenlace de sepsis temprana, incluso tomando punto de corte de 15 y 20 ($p > 0.05$), sin embargo, el nivel de hemoglobina y PCR fue significativa para sepsis y choque séptico ($p < 0.05$).⁷

El volumen medio plaquetario es un biomarcador el cual fue utilizado como predictor de sepsis neonatal, se analizaron 110 recién nacidos divididos en dos grupos con y sin sepsis neonatal. en el grupo con sepsis presentó el 85.45% de casos con sepsis confirmados con hemocultivos, valores de volumen medio plaquetario de $>10\text{fl}$, mientras que el grupo control presentó el 99% de casos sin sepsis presentó valores de volumen medio plaquetario $<10\text{fl}$. Se consideró al volumen medio plaquetario como biomarcador predictor de sepsis, llegando a prever un diagnóstico prematuro y bajando la tasa de mortalidad por la sepsis neonatal.⁸

Se evaluó la utilidad de la PCR para identificar la sepsis neonatal. Se incluyeron 11 estudios, La sensibilidad y la especificidad combinadas de la PCR fueron del 71% y el 86% respectivamente, lo que tuvo una precisión moderada en el diagnóstico de infección neonatal. El odds-ratio de diagnóstico y el área bajo la curva, agrupados fueron 19,10 y 0,8535 ($Q^* = 0,7845$), respectivamente. Este metaanálisis mostró que la PCR tenía una precisión moderada ($\text{AUC} = 0,8535$) para el diagnóstico de infección neonatal. La PCR es un biomarcador útil para el diagnóstico de infección neonatal. Sin embargo, debemos combinar los resultados con síntomas y signos clínicos, resultados de laboratorio y microbianos.⁹

Tang ante la las manifestaciones clínicas inespecíficas y herramientas de detección para la infección neonatal temprana estudio el papel de la importancia

clínica del índice de CD64 en comparación con los índices de examen convencionales (procalcitonina, leucocitos y proteína C reactiva) para el diagnóstico precoz de la infección neonatal. Los 74 casos fueron divididos en tres grupos; sin sepsis, sepsis y grupo control, El estudio encontró que el leucocito en el grupo de sepsis fue significativamente más alto que en el grupo de control normal, pero no se observaron diferencias en leucocitos entre el grupo de sepsis y el grupo sin sepsis o entre el grupo sin sepsis y el grupo de control normal. ($P = 0.0055$, $P = 0.0806$ y $P = 0.3813$ respectivamente). Sin embargo, los parámetros de procalcitonina en el grupo de sepsis fueron estadísticamente más altos que los de los grupos sin sepsis y control, y no se observaron diferencias significativas entre el grupo sin sepsis y el grupo de control ($P = 0,0002$, $P < 0,0001$ y $P = 0,0543$ respectivamente). Además, los parámetros de proteína C reactiva en el grupo de sepsis fueron estadísticamente más altos que en el grupo de control, pero no mostraron diferencias significativas entre los grupos sin sepsis y sepsis o el grupo de control ($P = 0,0006$, $P = 0,0578$ y $P = 0,2330$ respectivamente). CD64 tanto en el grupo sin sepsis como en el grupo con sepsis fueron significativamente más altos que en el grupo de control, pero no hubo diferencias entre los grupos sin sepsis y sepsis ($P = 0,0012$, $P = 0,0005$ y $P > 0,9999$ respectivamente). Además, a través del análisis de correlación, este estudio encontró que había una correlación positiva entre el índice CD64 y la PCR en el grupo de sepsis ($r = 0,6255$, $P = 0,0111$) el índice CD64 podría desempeñar un papel secundario en el diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal, ya que es un índice más confiable para el diagnóstico temprano que leucocitos, procalcitonina y proteína C reactiva. Sin embargo, en comparación con los índices CD64, leucocitos y proteína C reactiva, la procalcitonina tiene claramente más ventajas y valor diagnóstico durante la infección tardía (en la fase de sepsis).¹⁰

La proteína C reactiva continúa siendo uno de los biomarcadores más utilizados en la infección neonatal temprana, pero su precisión sigue siendo discutible. En este estudio evaluaron a la presepsina y la compararon con la procalcitonina y proteína C reactiva. Los valores de presepsina fueron significativamente más altos en el grupo de recién nacidos con infección neonatal temprana que en el grupo no

infectado en diferentes intervalos de tiempo. La mayor precisión se logró mediante presepsina a las 24 h después del nacimiento. La presepsina logró la mejor precisión para la predicción de infección neonatal temprana en el punto de corte de 788 ng / l con 93% de sensibilidad y 100% de especificidad.¹¹ Al evaluar reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, amiloide A sérico, aptoglobina, amiloide P sérico y la ferritina) en sangre del cordón umbilical de recién nacidos, observaron la elevación de estos reactantes en el grupo de recién nacidos con infección neonatal temprana comparados con los controles ($p < 0.01$). Este estudio demostró que estos reactantes de fase aguda se encuentran elevados en la sangre del cordón umbilical de bebés prematuros con infección neonatal temprana de origen intrauterino por lo tanto cuenta con una utilidad diagnóstica potencial para la estratificación del riesgo y la identificación de la infección neonatal temprana.¹² El-Sonbaty y cols midieron la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral α (TNF), la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 1 (IL-1) en un intento de identificar un conjunto de pruebas que puedan confirmar o refutar el diagnóstico de sepsis neonatal en una etapa temprana antes de la administración de antibióticos. Los niveles de corte de PCR > 12 mg / l tenían una sensibilidad del 91% y una especificidad del 100%, para TNF- α $> 113,2$ ng / ml tenían una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100%, para IL-6 en $> 16,8$ pg / ml tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 47%, y para IL-1 $a > 15$ pg / ml tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 47% para el diagnóstico de infección antes de los antibióticos. concluyeron que los niveles anormales de PCR junto con una proporción de neutrófilos inmaduros a totales por encima de 0.2 con o sin IL-1, IL-6 o TNF elevados pueden usarse como marcadores tempranos de sepsis en recién nacidos.¹³

Aer El-Mashad y cols, también evaluó a la Proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8) como biomarcadores de diagnóstico temprano para la sepsis neonatal temprana. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valores predictivos negativos (VPN) para la PCR fueron 88,6, 84,7, 86,9 y 90,4%, para IL-6, 92,4, 97,6, 90,4 y 86,6%, para IL-8, fueron 90,8, 88,9, 92,4 y 91,7%, respectivamente. La mejor sensibilidad y VPN fue para IL-6. La PCR en

sangre del cordón umbilical sola tiene poca utilidad en el diagnóstico de infección neonatal temprana. IL-6 e IL-8 tienen una gran superioridad que la PCR cuando se combinan con otros marcadores hematológicos. IL-6 fue un mejor biomarcador de diagnóstico para infección neonatal temprana que IL-8 y PCR.¹⁴

Yang y cols proponen la combinación de neutrófilos CD64 (nCD64) combinado con procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) y recuento de glóbulos blancos (WBC) para aumentar la sensibilidad y precisión del diagnóstico de sepsis neonatal. Los niveles séricos de nCD64, PCT, CRP y WBC fueron más altos en el grupo con sepsis que en el grupo sin sepsis ($p < 0,001$). Las sensibilidades de nCD64, PCT, PCR y WBC en el nivel de corte recomendado para todos los lactantes fueron 79,5%, 68,2%, 38,6% y 52,3%, respectivamente. La mejor combinación fue nCD64 y PCT, que obtuvo una sensibilidad del 90,9%, un valor predictivo negativo del 89,2%. Sin embargo, mediante el uso de un valor de corte óptimo, la sensibilidad de los cuatro biomarcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal aumentó al 95,5%. A excepción de los leucocitos, el peso al nacer y la edad gestacional no tuvieron efectos sobre el valor diagnóstico de estos biomarcadores séricos.¹⁵ Durante 2016 se realizó un estudio de casos y controles; los casos fueron 20 niños con sepsis neonatal de inicio temprano, y los controles fueron 40 niños que fueron admitidos como potencialmente sépticos, pero el resultado del hemocultivo fue negativo (11 (48%) tenían hemocultivos positivos y 12 (52%) tenían hemocultivos negativos.) Se evaluaron a la leucocitosis, plaquetas, proteína C reactiva inicial (PCR) y control. El VPP de la PCR inicial fue del 5%, aumentando al 85% en el estudio de control. La VPP de la proteína C reactiva aumenta considerablemente al hacer un control de laboratorio, entre 24-48 h¹⁶

III. Justificación

La sepsis neonatal temprana es de las morbilidades neonatales de mayor incidencia y prevalencia durante esa edad a nivel mundial, se estima que su prevalencia confirmada es 1- 5/1000 RN vivos. La tasa de mortalidad y la morbilidad por sepsis neonatal es muy alta. El pronóstico y el resultado de sepsis neonatal dependerán antibiótico precoz del diagnóstico y el tiempo y eficiente tratamiento. Según la OMS es la principal causa de muerte en edad neonatal, seguido de la asfixia y la prematurez.

En el hospital General Pachuca se brinda atención a población de bajos recursos, es centro de referencia a nivel estatal e interestatal con alta demanda de atención de pacientes embarazadas con nulo o pobre control prenatal lo que incrementa factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana.

La proteína C reactiva es un biomarcador promisorio para el diagnóstico de sepsis neonatal, demostrándose incluso su utilidad clínica para el monitoreo efectivo del tratamiento. Del mismo modo el conteo de leucocitos permite establecer inicialmente un criterio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, usado como criterio de sepsis neonatal, lo que orienta al médico pediatra al inicio de tratamiento empírico temprano y reducir en lo máximo complicaciones.

En la actualidad se cuenta con otros biomarcadores como lo son la procalcitonina que ha demostrado más recientemente distinguir mejor la infección de la inflamación y más recientes como la IL-18 y CD64. Múltiples biomarcadores de estratificación basados en perfiles de expresión en todo el genoma están bajo investigación activa que resultan ser prometedoras. Sin embargo, las posibilidades de contar con estos biomarcadores en la institución resultan lejanas y ante el alto índice de sepsis neonatal resulta de mi interés el determinar la utilidad de los biomarcadores con los que contamos ya que son de fácil obtención y menor costo.

IV. Objetivos

General:

Comparar el uso de Biometría Hemática, Proteína C Reactiva como biomarcadores de utilidad en pacientes con hemocultivo positivo en recién nacidos a término para el diagnóstico precoz en la sepsis neonatal temprana en el servicio de UCIN del Hospital General Pachuca.

Específicos

- Caracterizar a la población de estudio. Recién nacidos a término con sospecha clínica de sepsis.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la BH (Leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas) y Proteína C reactiva en la infección neonatal temprana en comparación con el grupo de recién nacidos con datos clínicos de infección neonatal temprana y hemocultivo positivo
- Comparar los resultados de los biomarcadores obtenidos en las primeras 24 hrs de vida con resultados de hemocultivo positivo y resultado de hemocultivo negativo.

V. Planteamiento del problema

La infección neonatal es un problema de salud pública debido a su alta morbilidad y mortalidad. Cada año se presentan cuatro millones de muertes neonatales en el mundo y 35% son debidas a procesos infecciosos.

El diagnóstico precoz de sepsis neonatal temprana resulta un reto al pediatra y obliga el inicio de un tratamiento antibiótico empírico con la finalidad de evitar complicaciones.

Actualmente el diagnóstico de sepsis neonatal se hace mediante la combinación de criterios clínicos y parámetros de laboratorio, siendo el hemocultivo el estándar de oro para su confirmación. Sin embargo, el cuadro clínico inespecífico y el tiempo requerido para la obtención de resultados de hemocultivo retrasan el establecimiento del diagnóstico certero de sepsis neonatal y ha permitido el uso de varios esquemas antibióticos con duraciones cada vez más extensas, lo que ha resultado en el desarrollo de resistencia bacteriana, motivo por el cual se vuelve necesario definir alternativas diagnósticas que permitan reducir dicho tiempo.

El conocimiento de los puntos de corte y utilidad diagnóstica de la proteína C reactiva, así como del conteo de leucocitos y su relación con el estándar de oro, permitiría reducir el tiempo de diagnóstico de sepsis neonatal, protocolizando su uso sistemático y dirigido en neonatos con riesgo de sepsis neonatal, disminuyendo así el riesgo de morbimortalidad y el uso de recursos diagnósticos, optimizando en general la calidad y seguridad de atención al paciente neonato.

VI. Hipótesis

Ho:

- La cuantificación de proteína C reactiva y la biometría hemática dentro de las 24 hrs de vida tiene un bajo valor predictivo negativo y sensibilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal en recién nacidos con hemocultivos positivos.

Hi:

- La cuantificación de proteína C reactiva y la biometría hemática dentro de las 24 hrs de vida tiene un alto valor predictivo negativo y sensibilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal en recién nacidos con hemocultivos positivos.

VII. Método

VII.1 Diseño de investigación

Estudio epidemiológico observacional, transversal, retrospectivo y analítico.

VII.2 Análisis estadístico de la información

Análisis univariado.

La estrategia utilizada para el análisis y valoración de datos fue a través de estadística descriptiva.

Para las variables cuantitativas medias de tendencia central, media, desviación estándar, rango. Para las variables cualitativas se analizaron con frecuencia relativa, absoluta y porcentajes. En todos los casos se diseñaron tablas y gráficos.

Análisis bivariado.

Para las variables cuantitativas se realizó análisis de sensibilidad especificidad, VPP y VPN en cada uno de los grupos. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS.

VII.3 Ubicación espacio-temporal

VII.3.1 Lugar

Hospital General de Pachuca, área de cuidados intensivos neonatales.

VII.3.2 Tiempo

Periodo comprendido entre los meses de diciembre 2018 a enero 2020

VII.3.3 Persona

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en UCIN del servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca que cumplieron con los criterios de inclusión descritos.

VII.4 Selección de la población de estudio

VII.4.1 Criterios de inclusión

- Recién nacidos de ambos sexos
- Recién nacidos de término y pretérmino con factores de riesgo materno o neonatal de sepsis.
- Recién nacidos con datos clínicos de infección neonatal temprana más hemocultivo tomado dentro de los primeros 3 días de vida
- Recién nacidos con toma de BH y proteína C reactiva dentro de los primeros 3 días de vida

VII.4.2 Criterios de exclusión

- Recién nacidos con diagnóstico de asfixia, enfermedades metabólicas y con presencia de enfermedades congénitas
- Recién nacidos de término que hayan requerido reanimación cardiopulmonar avanzada
- Recién nacidos con diagnóstico de síndrome de aspiración de meconio

VII.4.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.
- Pacientes de término referidos de otras instituciones con diagnóstico de sepsis

VII.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo

VII.5.1 Tamaño de la muestra

Total, de muestra 76 pacientes de los cuales 54 cumplieron los criterios de inclusión del estudio.

VII.5.2 Muestreo

Se realiza muestreo aleatorio estratificado se formaron dos grupos: Se revisaron expedientes de pacientes que contaron con diagnóstico de ingreso de sepsis neonatal temprana.

VIII. Marco teórico

La infección neonatal de inicio temprano (INIT) se define como una infección demostrada en sangre o en líquido cefalorraquídeo en pacientes con 72 h de vida o menos.¹⁷ La infección neonatal temprana se asocia sobre todo a complicaciones obstétricas y los microorganismos causales de esta presentación son adquiridas durante el paso por el canal del parto.¹⁸ Los patógenos que originan la infección neonatal precoz varían en dependencia del área geográfica y de cada hospital. En los países en vías de desarrollo, 60 % de los casos de infección neonatal temprana se debe a gérmenes gramnegativos, aunque se registran grampositivos, sin olvidar a los hongos como la *Cándida albicans*.¹⁹

Epidemiología

Cada año se presentan cuatro millones de muertes neonatales en el mundo y 35% son debidas a procesos infecciosos.²⁰ En Estados Unidos de América la incidencia de infección neonatal temprana se estima en 1 a 2 casos por 1000 nacidos vivos.¹⁹ sin embargo, en países en vías de desarrollo varia de 2,2, a 9,8 eventos por 1000 nacidos vivos; En México, la infección neonatal temprana es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a 6 días de vida.²¹

Manifestaciones clínicas

Sus manifestaciones clínicas en la infección neonatal temprana son inespecíficas (tabla 1 anexo 1) ²² y cualquiera de estas manifestaciones puede estar asociado a infección o a otras causas de origen metabólico, congénito, asfíctico, medioambiental. Las manifestaciones específicas (tabla 1, anexo 1) de infección suelen indicar estadios avanzados de enfermedad con empeoramiento del pronóstico por lo que la detección oportuna de la infección y el conocimiento de sus factores asociados, constituye un reto y a la vez una prioridad, que permitiría disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal que definitivamente es más alta que en otras edades pediátricas. Por otra parte, la habilidad de las pruebas paraclínicas y las reglas de predicción para identificar infección neonatal temprana fluctúa entre pobre y moderada, y su utilización sin tener en cuenta sus

limitaciones, lleva a sobre diagnosticar y sobre tratar, o a dejar de detectar oportunamente la infección neonatal temprana e iniciar manejos tardíos con efectividad reducida.²³

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo identificados, algunos de los cuales pueden multiplicar el riesgo hasta en 10 veces.

1. Factores de riesgo maternos: Parto prematuro, infección materna periparto, embarazo sin calidad de control prenatal o ninguna atención prenatal, paridad y la edad.^{24,25,26,27}
2. Factores de riesgo periparto: Uso de anestesia epidural, parto prolongado, inversión uterina y utilización de fórceps, tactos vaginales frecuentes (más de 4), corioamnionitis, fiebre materna intraparto, rotura prolongada de membranas ovulares (mayor de 18 horas).^{28,29,30}
3. Factores de riesgo neonatales: Líquido amniótico meconial, debido al riesgo de presentar síndrome de aspiración meconial lo que nos puede producir distress respiratorio y colonización microbiana del tracto respiratorio, prematuridad (menor de 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer APGAR menor de 7 a los cinco minutos, sexo masculino.^{31,32}

Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio, incluyendo el estándar de oro para la detección de infección neonatal: El hemocultivo; no han demostrado sensibilidad y especificidad confiables para los estadios tempranos.³³ por lo tanto, todos los paciente con sospecha de sepsis neonatal temprana reciben tratamiento antimicrobiano empírico, porque el retraso en instituirlo se asocia con una mortalidad apreciable y consecuencias adversas en casos de sepsis verdadera.³⁴ Sin embargo, a pesar del sobre tratamiento masivo, todavía ocurre retraso en el diagnóstico y esta práctica clínica, expone a los neonatos a efectos colaterales indeseables,

incrementa los costos hospitalarios, y promueve el desarrollo y diseminación de cepas bacterianas resistentes.³²

Los cambios hematológicos que ocurren con mayor frecuencia en la infección neonatal son; Anemia, plaquetopenia, leucocitosis o leucopenia y alteraciones en la relación bandas/neutrófilos mayores de 0.2. ³³

Teniendo en cuenta que la bacteriología tarda varios días en ofrecer resultados fiables, es necesario disponer de algún procedimiento de diagnóstico rápido que oriente la instauración o no de tratamiento antibiótico. El test ideal sería aquel que tuviera una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo. A lo largo de los años se han empleado muchas técnicas con resultados diversos.³⁵

Un biomarcador se ha definido “como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”³⁶ Los biomarcadores se pueden detectar en muchos tipos de muestras biológicas desde sangre hasta líquido del sistema nervioso central y orina. Con mayor frecuencia, los biomarcadores que se utilizan en la atención pediátrica de rutina son proteínas, pero en ocasiones se utilizan otros tipos, como metabolitos (p.ej., lactato en sangre o líquidos cefalorraquídeo (LCR), nitratos de orina.³⁷ Los biomarcadores para infecciones bacterianas incluían clásicamente el recuento total de glóbulos blancos, el recuento absoluto de neutrófilos, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Se han estudiado muchos otros biomarcadores durante las últimas décadas; Procalcitonina, interleucina-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral α ETC., y las combinaciones de estos marcadores (se ha demostrado que la combinación de biomarcadores podría conducir a una mejor discriminación entre niños con infecciones virales y bacterianas). ³⁸

Proteína C reactiva

La PCR es miembro de la familia de proteínas pentraxina; Es un reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La

síntesis extra hepática se origina en neuronas, plaquetas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos. Su función exacta no es conocida, pero activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas. Al parecer actúa en la primera línea de defensa inmunológica, cumple funciones en el metabolismo lipídico y contribuye en la patogenia de enfermedades como la arteriosclerosis y el infarto del miocardio.³⁹

El valor positivo es mayor de 10mg/dl; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa.³⁹

Los niveles de PCR deben ser bajos en pacientes sanos, sin embargo, un aumento de la PCR puede ser provocado por muchos otros trastornos además de una infección, como enfermedades reumatológicas, síndromes febriles periódicos, necrosis, traumatismos o neoplasias malignas.⁴⁰ En el periodo neonatal, donde muchos factores pueden conducir a un aumento transitorio de los niveles de PCR, lo que dificulta la interpretación de los niveles iniciales de PCR tanto altos como bajos.⁴¹ La repetición de un nivel de PCR a las 24 horas de vida se introdujo en la guía nacional sobre el tratamiento de los recién nacidos con sospecha de sepsis de inicio temprano en el Reino Unido en un intento de mejorar el tratamiento de la sospecha de sepsis de inicio temprano.⁴² Sin embargo, hasta el momento ningún estudio ha demostrado la eficacia o seguridad de este enfoque.

Recuento total de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos

Históricamente el recuento total de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos se han utilizado para determinar que el recién nacido está en riesgo de infección neonatal temprana. Sin embargo, los conocimientos actuales muestran que los leucocitos ofrecen una baja sensibilidad del 58% y una especificidad de menos del 73%. El límite inferior característico del recuento de neutrófilos es de 1500/mm³. Neutropenia leve es 1000-1500/mm³, moderada 500-1000/mm³ y severa < 500/mm³.^{43,44}

Hemoglobina

La anemia en si no es clave diagnostica para la sepsis, aunque un episodio infeccioso puede desencadenar fenómenos de hemolisis, hematofagocitosis o infección directa de células progenitoras (p. ej., por parvovirus B19)⁴⁵

Plaquetas

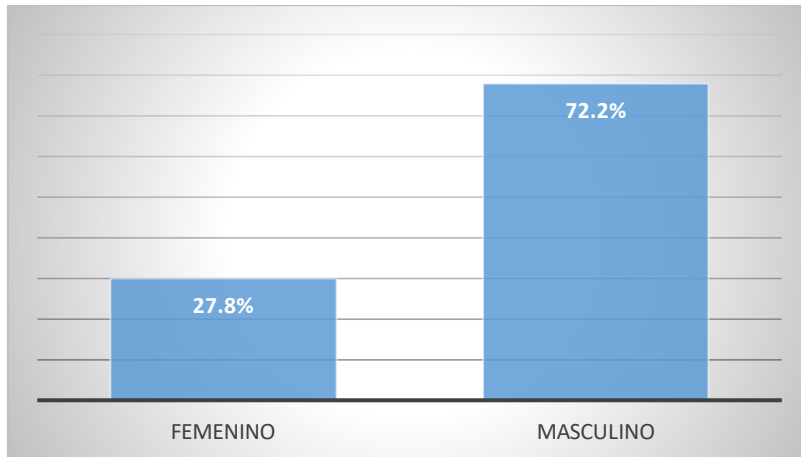
La presencia de trombocitopenia generalmente se desarrolla con los primeros signos de sepsis ya menudo progresa rápidamente, con un pico máximo de plaquetas dentro de las 24 a 48 horas. Es debido a eso que es considerado como un marcador adicional de la gravedad de la sepsis y se ha identificado como un potente predictor de mortalidad asociada a sepsis. ⁴⁶

IX. Propuesta de solución

No realizar toma de Proteína C Reactiva y biometría hemática durante las primeras 24 hrs de vida ya que no tienen alto valor predictivo positivo, por lo que se sugiere la gestión de otros biomarcadores más específicos para diagnóstico de sepsis neonatal temprana como procalcitonina.

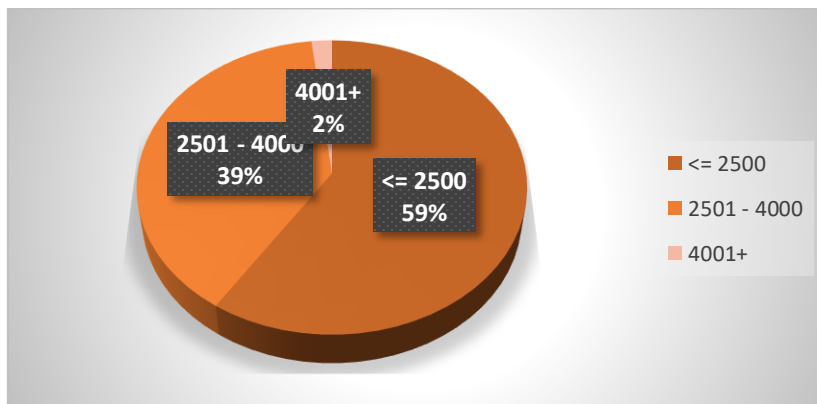
X. Análisis

Grafica No.1 Sexo de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



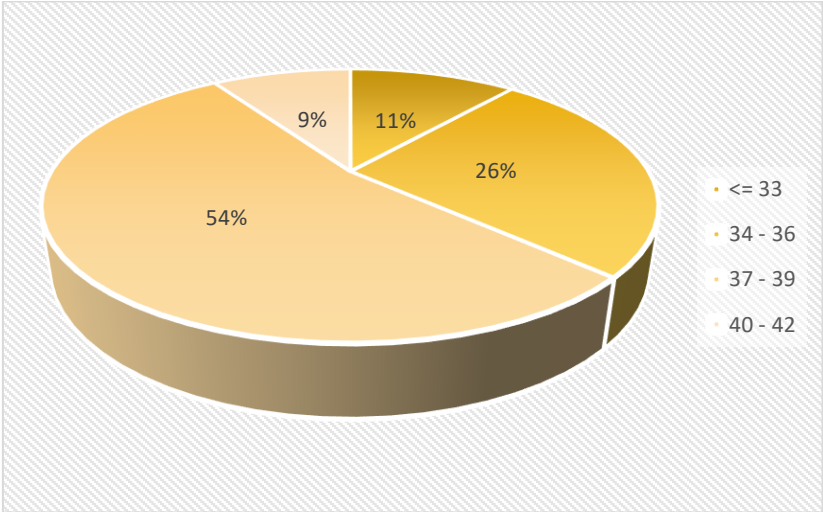
Fuente: Expediente clínico

Grafica No.2 Peso de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



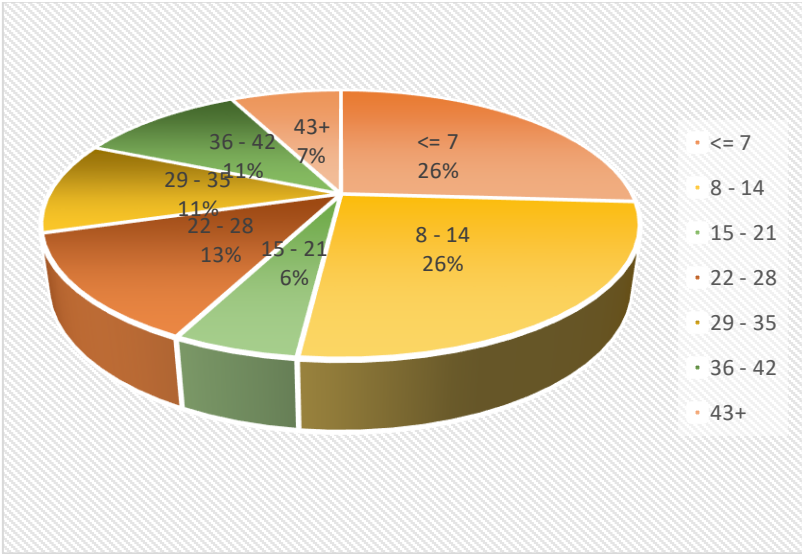
Fuente: Expediente clínico

Grafica No. 3 Semanas de gestación de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



Fuente: Expediente clínico

Grafica No.4 Días de estancia hospitalaria de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



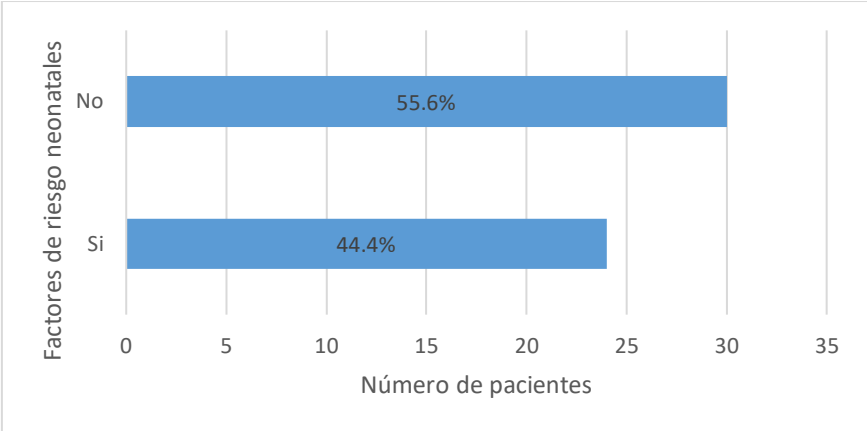
Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 1 Medidas de tendencia central y de dispersión de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana

	Media	Mediana	Desv. Tip.	Varianza	Mínimo	Máximo
Semanas de gestación	36.56	37	2.392	5.723	31	41
Peso	2550	2460	642.223	412449.764	1250	4270
Hemoglobina	16.3741	16.3500	2.12116	4.499	13.2	22
Leucocitos	13278.33	12680	6159.106	934591.51	2300	29300
Neutrófilos	6781.3	6230.00	4460.181	19893211.5	610	16800
Plaquetas	226833.33	227000.00	97492.283	9504745283.019	5000	467000
Duración del tratamiento	8.37	7.00	4.830	23.332	1	21
Estancia hospitalaria	19.3	14.00	13.726	188.401	4	45

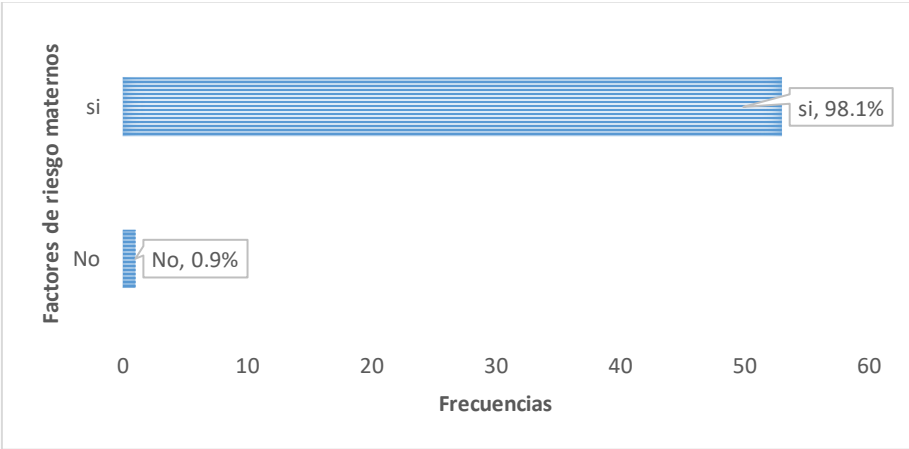
Fuente: Expediente clínico

Gráfica No.5 Factores de riesgo neonatales: Peso bajo al nacer, apgar <6 (5 min) y malformaciones congénitas en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



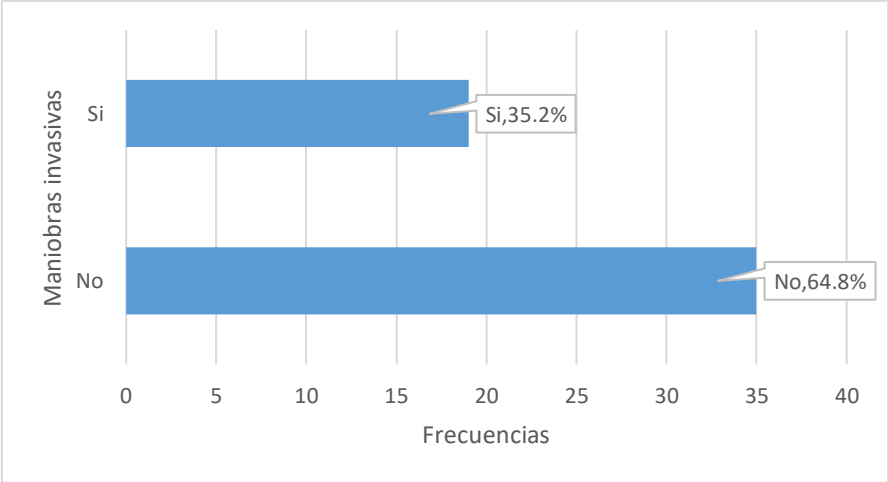
Fuente: Expediente clínico

Gráfica No.6 Factores de riesgo materno: Corioamnionitis, RPM (>18hrs), fiebre materna, infección genitourinaria, líquido amniótico fétido en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



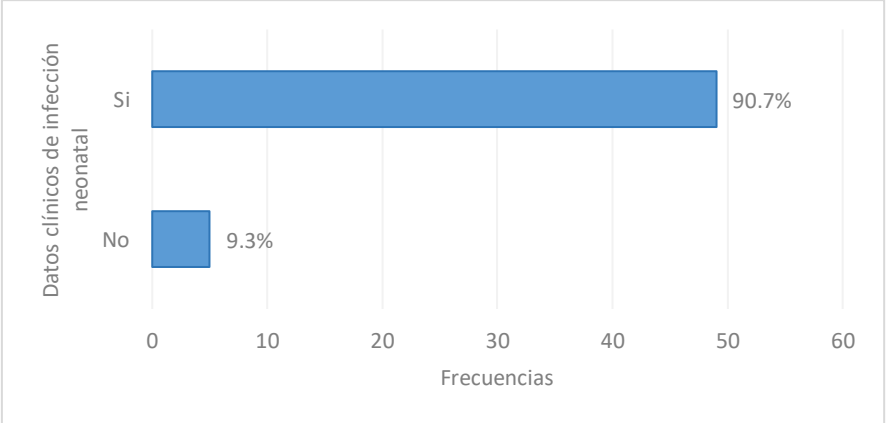
Fuente: Expediente clínico

Gráfica No.7 Maniobras invasivas en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



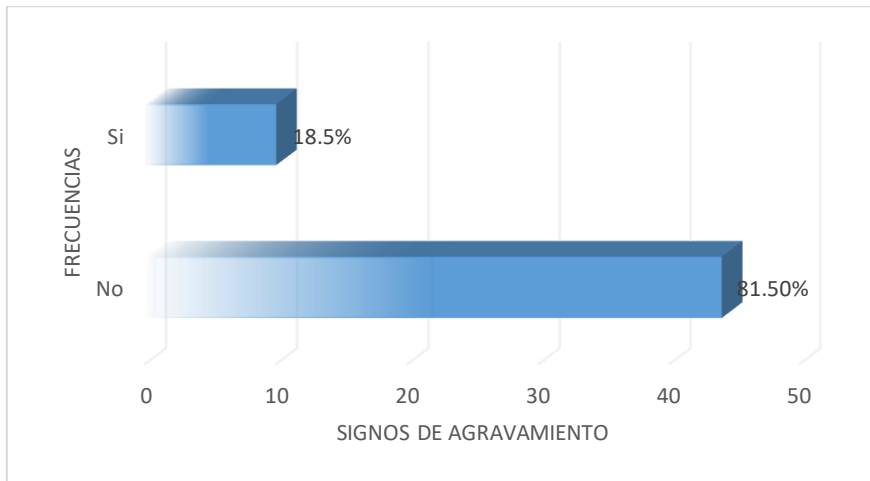
Fuente: Expediente clínico

Grafica No.8 Datos clínicos: Fiebre, hipotermia, hipoactividad, succión débil, taquicardia, bradicardia, SPO2% (<90%), datos de dificultad respiratoria, hipotensión (TAM <60), recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



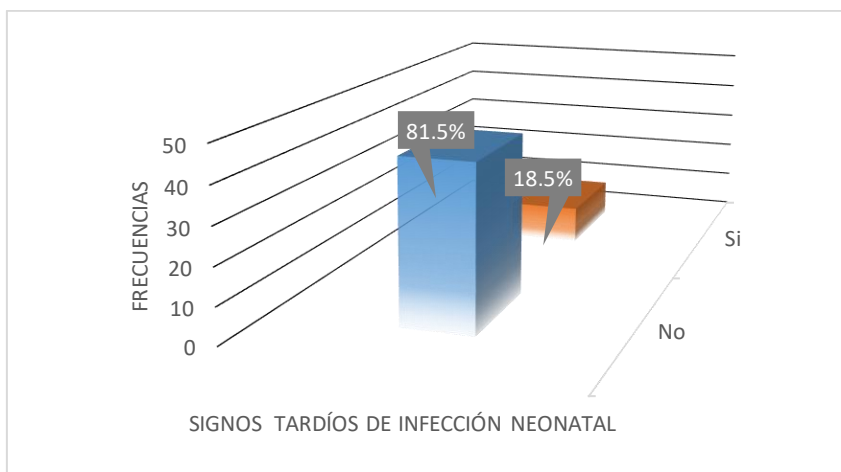
Fuente: Expediente clínico

Grafica No.9 Signos de agravamiento: Vómitos, distensión abdominal, hepatomegalia, ictericia, retracciones costales, aleteo nasal, Apneas, hipotonía, convulsiones, fontanela tensa, irritabilidad, en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



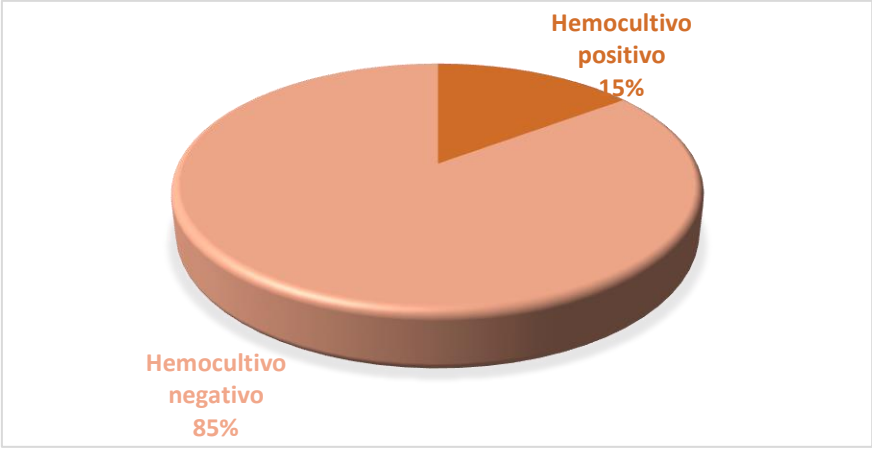
Fuente: Expediente clínico

Grafica No.10 Signos tardíos: palidez, piel marmórea, llenado capilar lento, hepatoesplenomegalia, cianosis, hemorragias, ictericia, pulso débil en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



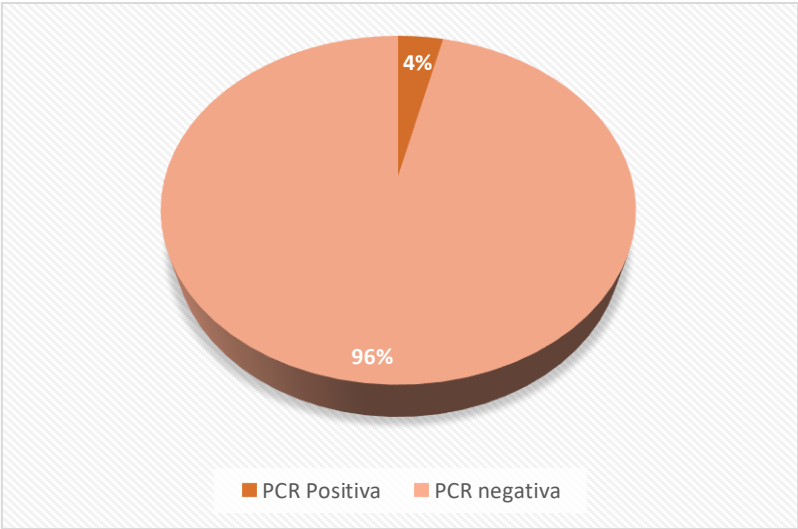
Fuente: Expediente clínico

Grafica No.11 Resultados de hemocultivo en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



Fuente: expediente clínico

Grafica No.12 Proteína C reactiva en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018-2020



Fuente. Expediente clínico

Tabla No. 2 Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y proteína C reactiva.

	S	E	VPP	VPN
Leucocitos	13 %	96 %	33 %	86 %
Hemoglobina	0 %	85 %	0 %	83 %
Plaquetas	2 %	76 %	15 %	85 %
Neutrófilos	5 %	52 %	15 %	86 %
Proteína C reactiva	25 %	0 %	4 %	0 %

Discusión

El estudio se realizó en el área de Neonatología del Hospital General de Pachuca en un periodo de tiempo comprendido entre los meses de diciembre del 2018 a enero del 2020 en el que ingresaron un total de 293 paciente de los cuales se obtuvo una muestra de 54 pacientes con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal temprana durante el periodo ya referido comprendido que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. Es decir, el 18.43 (54 pacientes) de estos pacientes, tenían sospecha de sepsis neonatal temprana, más elevada que lo reporta la literatura en México (12.3%), y es considerada la segunda causa de muerte.³⁰ del total de la muestra el 44.4% presentaron factores de riesgo neonatales (24 pacientes), el 98.1% (53 pacientes) presentaron factores de riesgo maternos, 35.2% (19 pacientes) fueron manejados con maniobras invasivas como factor de riesgo para sepsis neonatal, estos factores se observaron más altos que lo reportado por la literatura en la refiere que los recién nacidos con antecedentes de riesgo el porcentaje es de 0.21% en asintomáticos y del 11% cuando presenta la enfermedad clínicamente.³²

De los 54 recién nacidos el hemocultivo fue positivo en 15% (8 pacientes), el hemocultivo no ha demostrado sensibilidad y especificidad confiables para los

estadios de la sepsis,¹⁷ por lo que todos los recién nacidos en estudio recibieron tratamiento antimicrobiano, coincidiendo con los reportes en que se menciona que hasta el 95% reciben antibióticos empíricamente pero solo 1 a 5% de ellos tienen hemocultivos positivos.³³

En relación a la proteína C reactiva fue positiva en el 4% (2 pacientes) en comparación con a la literatura que se observa el 11% con sepsis probada y 27.7% con sepsis probable,³⁴ la proteína C reactiva tuvo un bajo porcentaje de positividad en este estudio. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPPN de esta prueba, y fue de 25%, 0%,4%,0% respectivamente, no mostrando concordancia con la literatura, recordemos que a para identificar la infección neonatal temprana las pruebas predictivas para identificarla son de pobre a moderada utilidad,⁷ incluso el hemocultivo considerado la prueba estándar de oro no ha mostrado sensibilidad y especificidad confiables para los estados tempranos de la enfermedad,¹⁷ esto probablemente a que la bacteriología tarda varios días en ofrecer resultados fiables,¹⁹ algunos otros factores son por ejemplo en el caso de proteína C reactiva esta se puede ver alterada (niveles bajos como altos) por otros trastornos además de la infección,²⁴ por lo que la precisión sigue siendo discutible y sobre todo al ser comparada con algunos otros biomarcadores (preseptina, amiloide A sérico, aptoglobina, amiloide P sérico y la ferritina),^{41,42} en algunos estudios podemos observar que la proteína C reactiva tiene un valor diagnóstico alto en sepsis neonatal tardía, pero también es un marcador competente de infección precoz, en San Luis Potosí reportaron que la proteína C reactiva es estadísticamente significativa para sepsis y choque séptico,⁴¹ en la provincia de Qom la proteína C reactiva fue el parámetro más específico (92.27%) de las pruebas utilizada para el diagnóstico de sepsis neonatal.³¹ Sin embargo, en otro estudio la proteína C reactiva presentó una precisión moderada,³⁹ y se ha observado que mejora su precisión al ser combinada con otros biomarcadores,^{43,44} debemos considerar que los controles entre las 24 y 48 horas aumentan considerablemente el valor de esta prueba,^{34,46} Se tendrán que valorar estas consideraciones para estudios posteriores.

El recuento de leucocitos presento una sensibilidad 13%, especificidad 96%, es decir el recuento de leucocitos no es una prueba predictor de los pacientes con sepsis neonatal, en la habana se encontraron resultados muy similares en que los leucocitos totales no son predictores de la sepsis de inicio temprano, en ese mismo estudio hecho en la habana reportaron que trombocitopenia es un marcador competente para la sepsis neonatal⁴¹ no encontrando similitud con lo que reportamos el recuento de plaquetas por debajo de 150,000 cel/uL presento una sensibilidad 2%, especificidad 76%, valor predictivo positivo de 15%, valor predictivo negativo de 85%.

Otros biomarcadores evaluados fueron la hemoglobina con sensibilidad 0%, especificidad 85%, por debajo de lo reportado por la literatura que se ha encontrado que la hemoglobina presenta significancia estadística para diagnóstico de sepsis y choque séptico.³⁷ Los neutrófilos presentaron una sensibilidad 5%, especificidad 52%, en relación a los neutrófilos se reporta en la literatura, que se puede usar como marcador temprano de sepsis en recién nacidos pero debe ser combinado con la proteína C reactiva, IL-1, IL-6 o factor de necrosis tumoral.⁴³ En general podemos decir que los biomarcadores utilizados de forma individual no presentan utilidad en relación a la sensibilidad, y poca utilidad en relación a la especificidad, como pruebas diagnósticas de sepsis neonatal temprana no mostrando concordancia con la literatura revisada, Yang propone en su estudio que se encuentran mejores resultados al realizar la combinación de biomarcadores.⁴⁵

XI. Conclusiones

- 1.- Se analizaron 54 expedientes de recién nacidos a término con sospecha de clínica de sepsis, el 72.2% correspondieron al sexo masculino y 27.8% al sexo femenino, en relación al peso el 59% presentaron un peso menor a 2500grs, el 39% se encontraron entre 2501 y 4000grs y 2% pesaron más de 4001 grs.
- 2.- Se calculó la sensibilidad para leucocitos la cual fue de 13%, hemoglobina 0%, plaquetas 2%, neutrófilos 5%, y proteína C reactiva 25%
- 3.- Se calculó la especificidad para leucocitos la cual fue de 96%, hemoglobina 85%, plaquetas 76%, neutrófilos 52%, y proteína C reactiva 0%
- 4.- Se calculó el valor predictivo positivo para leucocitos el cual fue de 33%, hemoglobina 0%, plaquetas 15%, neutrófilos 15%, y proteína C reactiva 4%
- 5.- Se calculó el valor predictivo negativo para leucocitos la cual fue de 86%, hemoglobina 83%, plaquetas 85%, neutrófilos 86%, y proteína C reactiva 0%

XII. Recomendaciones

Considerando que la prueba estándar de oro (hemocultivo) tarda varios días en ofrecer resultados fiables, es necesario disponer de algún procedimiento de diagnóstico rápido que oriente la instauración o no de tratamiento antibiótico, se recomienda la gestión del uso de biomarcadores como IL-6, IL-8, procalcitonina etc. que apoyen el diagnóstico y manejo precoz de la sepsis neonatal temprana.

Se recomienda el continuar realizando estudios controlados, con muestras representativas de biomarcadores predictivos para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, y valorar la combinación de estos marcadores pues ya que se mejora la precisión de las pruebas.

XIII. Sugerencias

Se sugiere la inversión en biomarcadores con mayor sensibilidad y especificidad que reducirían el tiempo de diagnóstico y el inadecuado uso de tratamientos prolongados e innecesarios que a largo plazo generarían menor costo al hospital con menos tiempo de estancia hospitalaria y de antimicrobianos.

XIV. Bibliografía

- 1.- Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S., Sharma, P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018;31(12), 1646-1659.
- 2.- Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2016;42(5):232–239
- 3.- Celiz M, Falco MB, Cantisani MB, Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Use of empirical antibiotics early in very low birth weight newborns in SIBEN's neonatal network (Utilización de antibióticos empíricos en forma precoz en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la RED SIBEN). Published in conference proceedings, XVI Congreso Anual de SIBEN, Quito, Ecuador. October 2-5, 2019
- 4.- Sundarapandian, S., Chinnakkannan, S., Ahmed, M. S., & Das, R. R. (2017). Utility of serial serum C-reactive protein in the diagnosis of neonatal infection. *Indian Journal of Child Health*,
- 5.- Dillenseger, L., Langlet, C., Iacobelli, S., Lavaux, T., et al. Early inflammatory markers for the diagnosis of late-onset sepsis in neonates: The Nosodiag Study. *Frontiers in pediatrics*, 6,2018; 346.374-378.
- 6.- Wentzel, B. C. Does a serum C-Reactive Protein of less than 10mg/l predict the absence of Early Onset Neonatal Sepsis? (Doctoral dissertation, Stellenbosch: Stellenbosch University). 2018.
- 7.- Barrios Martínez, N. S. (2020). Ancho de distribución eritrocitario como biomarcador pronóstico en el neonato con sepsis.
- 8.- Bautista Chimarro, R. D. Utilidad del Volumen Plaquetario Medio para descartar sepsis en recién nacidos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos del

Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora de Quito en el periodo julio–diciembre del 2017. (Bachelor's thesis, Quito: UCE).

9.- Shabuj, K. H., Hossain, J., Moni, S. C., Dey, S. K. C-reactive protein (CRP) as a single biomarker for diagnosis of neonatal sepsis: a comprehensive meta-analysis. *Mymensingh Med J*, 2017; 26(2), 364-71.

10.- Tang, Z., Qin, D., Tao, M., Lv, K., Chen, S., et al. Examining the utility of the CD64 index compared with other conventional indices for early diagnosis of neonatal infection. *Scientific reports*, 2018;8(1), 1-7.

11.- Montaldo, P., Rosso, R., Santantonio, A., et al. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatric research*, 2017; 81(2), 329-334.

12.- Mithal, L. B., Palac, H. L., Yogev, R., et al. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants. *PLOS one*, 2017;12(1), e0168677.

13.- El-Sonbaty, MM, AlSharany, W., Youness, ER, Mohamed, NA, et al. Utilidad diagnóstica de los biomarcadores en el diagnóstico de las primeras etapas de la sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales en Egipto. *Gaceta de la Asociación de Pediatría de Egipto*, 2016; 64 (2), 91-96.

14.- El-Mashad, A. E. R., El Sanosy, M., El-Dorf, A., et al. Microbiological study of cases of early neonatal sepsis and evaluation of the role of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic biomarkers of such cases. *African Journal of Microbiology Research*, 2017;11(14), 568-573.

15.- Yang, A. P., Liu, J., Yue, L. H., Wang, H. Q., et al. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2016;54(2), 345-351.

16.- Licon, T., Fajardo, G., Ferrera, R., Mazariegos, A. Early onset neonatal sepsis; diagnostic value of some laboratory tests. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, 2017;4(1), 1109-1114.

- 17.- Puopolo K M. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis. *Neoreviews* 2008; 9 (12): e571-e9.
- 18.- Ganatra H A, Stoll B J, Zaidi A K M. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37 (2): 501.
- 19.- Phares C R, Lynfield R, Farley M M, Mohle-Boetani J, Harrison L H, Petit S. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299 (17): 2056-65.
- 20.- Bamonde L, Caamaño B, Alonso M. La procalcitonina como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. *Revista pediátrica de atención primaria* 2002; Vol 4 No 16 octubre/diciembre 617-630.
- 21.-Lozano-Ascencio R, Santos-Preciado J I. Mortalidad en menores de cinco años mexicanos en 2004: hacia los objetivos del milenio. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62: 406-20.
- 22.- Coto Cotallo, G. D., Ibáñez Fernández, M. A. Protocolos de Neonatología. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Boletín de pediatría*.2006
- 23.- Remington J, Klein J. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En: Remington J, Klein J, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995: 1 – 19
- 24.- Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001; 108 (4): 61
- 25.- Murray B. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med*. 1994; 330: 1229–1230
- 26.- Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macrolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 2009; 97(1): 22-8

- 27.- Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1): 38. e1-6
- 28.- Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeoIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2011;96(1):9-14.
- 29.- Gaviria Uribe A, Ruiz Gómez F, Muñoz Muños J. Guía de práctica clínica Recién nacido: Sepsis neonatal temprana. Bogotá. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS; 2013.
- 30.- Sáez LX. Sepsis y choque séptico. In: González SN, Saltigeral SP. editors. *Infectología Neonatal*. 1a. Ed, México: Trillas 1997: 29-45.
- 31.- Hernández Pérez ID, Montes de Oca Domínguez M, Causa Palma N, Ruiz Silva MD, Gonzales Pimentel D. Caracterización clínico epidemiológica del recién nacidos admitidos por sepsis temprana. *Multimed*. 2015;20(4):771-83.
- 32.- Romero-Maldonado S, Ortega-Cruz M, Galván-Contreras R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatol. Reprod. Hum*. 2013;27(4):217-221.
- 33.- Secretaría de Salud. Honduras. Protocolos para la atención durante la preconcepción en el embarazo, el parto, el puerperio y del neonato. Tegucigalpa: SESAL; 2016.
- 34.- Coronell, W., Pérez, C., Guerrero, C., Bustamante, H. Sepsis neonatal. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*, 2009;22(90), 57-68.
- 35.- Islas Domínguez LP, Lino Gardiel M, Figueroa Roduarte JF. Recién nacidos de madres adolescentes. *Problema Actual. Rev Mex Ped*. 2010; 77(4): 152- 55.

- 36.-Towers SV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(6): 596 e1-e5
- 37.- Lordeuy Gómez J, Carillo Gonzales S, Fernández Aragón S, Quintanilla Salcedo A. Factores de riesgo asociado a las principales formas de sepsis neonatal temprana. *Rev. Haban. Cienc. Med.* 2016;15(6):968-978.
- 38.- Levit O, Bhandari V, Li FY, et al. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):143–6
- 39.- Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth.* 2013; 27:269–283.
- 40.- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111:1805–1812.
- 41.- Hofer N, Zacharias E, Müller W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012; 102:25–36.
- 42.- Osvald EC, Prentice P. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014; 99:98–100.
- 43.- Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2012; 60:591–600.
- 44.- Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100:30–36.
- 45.-Talebi Zadeh, M., Rashidi Nia, S., Shahmoradi, S., et al. Diagnostic Value of Hematologic and Inflammatory Profile in Adjunction to Blood Culture in Patients

Suspected to Septicemia. International Journal of Pediatrics,2018; 6(1), 6903-6910.

46.- Paolo Manzoni MD. Hematologic Aspects of Early and Late Onset Sepsis in Preterm Infants No Clin Perinatol 42 (2015) 587–595

XV. Anexos



Secretaría de Salud de Hidalgo
 Hospital General de Pachuca
 Subdirección de Enseñanza e Investigación
 Jefatura de Investigación



Utilidad de Biometría hemática y Proteína C reactiva para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal temprana en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca en los años 2018- 2020

Marcar con "X" el factor de riesgo presente

Formato de recolección de datos

Nombre/N. Expediente	
Fecha de ingreso UCIN	
Procedencia	
Sexo	
Peso al nacer (gramos)	
Edad gestacional (semanas)	

FACTORES DE RIESGO

NEONATALES	Peso bajo al nacer _____ Apgar bajo <6 (5 min) _____ Malformaciones congénitas _____
MATERNOS	Corioamnionitis _____ RPM (>18 hrs) _____ Fiebre materna _____ Infec. Genitourinarias _____ Liq. Amn. Fétido _____
MANIOBRAS INVASIVAS	Catetes intravascular al ingreso - Umbilical _____ Colocación de CPAP nasal _____ Intubación orotraqueal _____
DATOS CLINICOS	Fiebre _____ Hipotermia _____ Hipo actividad _____ Succión débil _____ Taquicardia _____ Bradicardia _____ SPO2% (<90%) _____ Datos de Dif. Respiratoria _____ Hipotension (TAM <60) _____

SIGNOS DE AGRAVAMIENTO	Vómitos _____ Distensión abdominal _____ Hepatomegalia _____ Ictericia _____ Retracciones costales _____ Aleteo nasal _____ Apneas _____ Hipotonía _____ Convulsiones _____ Fontanela tensa _____ Irritabilidad _____
Signos tardías (<24 hrs)	Palidez _____ Piel marmórea _____ Llenado capilar lento _____ Hepatoesplenomegalia _____ Cianosis _____ Hemorragias _____ Ictericia _____ Pulso débil _____
Días de estancia hospitalaria	
Defunción	SI NO

Reporte de biometría hemática	Grupo	24 hrs	Grupo	24 hrs
	A		B	
Reporte de hemocultivo positivo	Si		NO	
Hemoglobina/hematocrito				
Niveles de PCR (mg/dl)				
Conteo de Leucocitos (Cel/uL)				
Conteo Absoluto de Neutrofilos (Cel/uL)				
Conteo de Plaquetas				

Esquema de tratamiento empleado:	
Duración del tratamiento:	