

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS  
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE  
CHIHUAHUA



VALOR PREDICTIVO DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO PARA EL  
DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE  
CHIHUAHUA

POR:

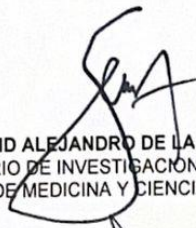
ALEJANDRA AGUIRRE DELGADO

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
PEDIATRIA MEDICA

“Love cures people - both the ones who give it and  
the ones who receive it. “

**Karl A. Menninger**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO**



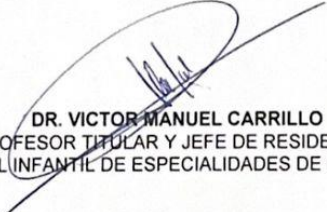
**DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY**  
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS



**DRA. SANDRA IVETTE BARAVEO OLIVOS**  
DIRECTOR MEDICO  
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA



**DR. HECTOR JOSE VILLANUEVA CLIFT**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA



**DR. VICTOR MANUEL CARRILLO**  
PROFESOR TITULAR Y JEFE DE RESIDENTES  
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA



**DRA. MARIBEL BAQUERA ARTEAGA**  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios y a la vida por haberme dado una segunda oportunidad, a mi Familia y amigos por nunca haber perdido la Fe y haberme dado tanto amor en esos momentos tan difíciles, sé que gracias a eso logre salir adelante. (2022)

## INDÍCE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>1.1 MARCO TEÓRICO</b> .....	5
<b>1.2 ANTECEDENTES</b> .....	11
<b>1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	16
<b>1.4 JUSTIFICACION</b> .....	16
<b>1.5 HIPOTESIS</b> .....	18
<b>1.6 OBJETIVOS</b> .....	18
<b>2. MATERIALES Y METODOS</b> .....	19
<b>2.1 TIPO DE ESTUDIO</b> .....	19
<b>2.2 DISEÑO DE ESTUDIO</b> .....	19
<b>2.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	19
<b>2.4 LUGAR DE REALIZACION</b> .....	19
<b>2.5 GRUPOS DE ESTUDIO</b> .....	19
<b>2.6 TAMAÑO DE MUESTRA</b> .....	19
<b>2.7 DEFINICIONES OPERACIONALES DE VARIABLES DE ESTUDIO</b> .....	20
<b>2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	22
<b>2.9 METODOLOGÍA OPERACIONAL</b> .....	22
<b>2.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	23
<b>3. RESULTADOS</b> .....	24
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	39
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	44

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La sepsis neonatal temprana se puede definir como la infección sospechada o confirmada en el recién nacido en las primeras 72 horas de vida, habitualmente adquirida durante el paso a través del canal de parto o mediante diseminación ascendente de bacterias. En el 2016 se realizó una estimación en donde se observó que al menos un 46% de las muertes en menores de 5 años correspondía al periodo neonatal, dentro de ese porcentaje 15% corresponde a sepsis. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia entre los pacientes con sepsis neonatal temprana son: Streptococcus grupo B, Escherichia coli, Staphylococcus aureus y Klebsiella sp. Su diagnóstico se fundamenta en la consideración de factores de riesgo, clínica y exámenes laboratoriales.

**OBJETIVO:** Determinar los valores predictivos de los criterios clínicos y de laboratorio en recién nacidos para realizar diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

**DISEÑO:** Estudio observacional, descriptivo. Estudió de pruebas diagnósticas.

**MÉTODOS:** Se realiza la revisión de expedientes de recién nacidos que fueron hospitalizados con diagnóstico de sepsis neonatal temprana durante el periodo de mayo de 2018 a mayo 2020, el número total de pacientes que cumplían con criterios de inclusión durante este periodo fue de 131, se incluyeron a 70 pacientes equivalente al 53.4 % del total por lo que se supera el número mínimo de pacientes para darle valor estadístico a este trabajo.

**RESULTADOS:** En este estudio se incluyeron a 70 recién nacidos, de un total de 131 pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del HIECH en las primeras 72 horas de vida con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, los cuales fueron ingresados durante el periodo que comprende del mes de mayo del 2018 al mes de mayo del 2020. Del total de la muestra se puede observar que el 47% (33) cumplieron con los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, siendo el 53% (37) pacientes que ingresaron a la unidad con diagnóstico de probable sepsis, no se logró comprobar y se observó que los datos clínicos y de laboratorio estaban asociados a diversas patologías propias de la etapa neonatal. De los pacientes con sepsis confirmada el 90% (30) presentaron taquicardia, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento taquicardia el 26% (11), de los pacientes con sepsis confirmada el 43% (14) presentaron fiebre, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento fiebre el 57% (19), existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio. la proteína C reactiva una prueba de laboratorio con sensibilidad de un 66%, con una especificidad del 78%, con un valor predictivo positivo del 73% y un valor predictivo negativo del 72%. se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la alteración en la cuenta leucocitaria en la biometría hemática una prueba de laboratorio con sensibilidad de un 45%, con una especificidad del 86%, con un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 64%.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 MARCO TEÓRICO

### GENERALIDADES DEL PACIENTE EN EL PERIODO NEONATAL

Se define como neonato al paciente que se encuentra en el periodo comprendido durante los primeros 28 días de vida, según la Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA2-2016). Se puede clasificar de acuerdo con las semanas de edad gestacional o peso al nacimiento (1).

Según la Academia Americana de Pediatría, semanas de gestación se define como el tiempo transcurrido entre el primer día del último periodo menstrual y el día del parto. El evaluar la edad gestacional es sumamente importante para poder enfocar el manejo y evaluar el riesgo de morbilidad y mortalidad del neonato (2).

Posterior al nacimiento podemos determinar las semanas de gestación con mediciones físicas y evaluaciones neuromusculares, que nos ayudan a determinar el grado de madurez y desarrollo físico del recién nacido, evaluaciones las cuales consisten en observar características clínicas expuestas y por tanto es subjetivo acorde a cada explorador, sin embargo, son las que se siguen utilizando en la actualidad, tales como: test Ballard y Capurro (3).

Clasificación del Neonato según Semanas de Gestación.

- Recién nacido pretérmino (RNPT): producto de 28 semanas a 36.6 SDG.
- Recién nacido a término (RNT): producto de 37 semanas a 41.6 semanas de gestación.
- Recién nacido postérmino (RNPT): de las 42 semanas o más de gestación (1).

La clasificación más actual, para el prematuro según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la siguiente:

- Prematuro extremo: Menor de 28 semanas de gestación.
- Prematuros: de las 28 a 32 semanas de gestación.
- Prematuros tardíos: de las 32 a 36.6 semanas de gestación (4).

De acuerdo con su peso al nacimiento:

- Peso extremadamente bajo al nacimiento: Peso menor a 1000 gramos.
- Muy bajo peso al nacimiento: Peso de 1000 a 1500 gr.
- Bajo peso al nacimiento: Peso de 1500 a 2500 gr.

- Peso normal al nacimiento: Peso de 2500 a 3500 gr.
- Macrosómico: Producto con peso mayor a 4000 gr (5).

El neonato también se clasifica de acuerdo con el peso corporal al nacer y la semana de gestación en forma combinada según percentiles de crecimiento al nacer:

- Hipotrófico (Bajo peso): Cuando el peso se encuentra debajo del percentil 10, de acuerdo con el peso correspondiente de la edad de gestación.
- Eutrófico (Peso adecuado): Peso corporal entre el percentil 10 y 90, según la distribución del peso para la edad gestacional.
- Hipertrófico (Peso grande): Peso corporal por encima de percentil 90, en la gráfica de distribución de peso para la edad (5).

## **SISTEMA INMUNE DEL NEONATO**

El recién nacido principalmente se conforma de su inmunidad innata inmadura. Por lo tanto, colocan al paciente prematuro más susceptible y con mayor riesgo de adquirir infecciones y desarrollar sepsis ya que está directamente relacionado a la edad gestacional a la hora del nacimiento. Esto es debido a que presentan una respuesta innata subdesarrollada, ya que tienen una disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias, así como en pacientes prematuros con tendencia a la neutropenia en los primeros días de vida, disfunción de células dendríticas, todo esto en conjunto incrementa el riesgo de adquirir y poder desarrollar infecciones, ya sean bacterianas, virales o fúngicas. (6)

La respuesta inmune adaptativa suprime secundario a la disminución en los niveles de células T y B. Los pacientes en los primeros 28 días de vida son más susceptibles a señales inflamatorias producidas frente a procesos infecciosos debido a su inmunidad aun inmadura. Secundario a esto se desencadenan varias respuestas como lesiones endoteliales, mala perfusión sanguínea, con potencial riesgo de lesiones a órgano blanco, iniciar con falla multiorgánica y finalmente causar la muerte. (6)

El recién nacido a su vez secundario a factores genéticos, epigenéticos y ambientales puede tener más riesgo de presentar o adquirir infecciones con más facilidad que cualquier otro paciente en otra etapa de la vida. En el recién nacido pretérmino existe una disminución fisiológica de ciertas proteínas transportadoras como la albumina. las



células que reconocen los patógenos a través de los receptores tipo Toll (TLR), los cuales se estimulan por fragmentos moleculares asociados a patógenos como la pared celular, componentes de la membrana celular como (lipopolisacáridos, peptidoglucano, flagelina) o componentes intracelulares (ARN, ADN). Posterior a la activación de los receptores tipo Toll, se desencadena la cascada de señalización intracelular de segundos mensajeros, como resultado de liberación de citocinas y activación celular. La liberación de citocinas se considera de gran importancia y juega un papel primordial, debido a que promueve la diferenciación de los linfocitos CD4 y TH. (7)

El macrófago, su principal función es la fagocitosis, sin embargo, también libera citocinas en órganos linfoides. Como se mencionó con anterioridad, el paciente en la etapa neonatal presenta un sistema inmunológico innato inmaduro, debido a una fagocitosis deficiente, de igual manera como a la disminuida actividad bactericida en neutrófilos y macrófagos, así como la respuesta de citocinas y de linfocitos Th2 o Th17. (7)

Actualmente las infecciones en el periodo perinatal persisten siendo un gran problema de salud pública, con un gran índice de morbimortalidad, sobre todo en grupos vulnerables como lo son los recién nacidos pre termino y con bajo y muy bajo peso al nacimiento, siendo estos factores de riesgo que modifican la incidencia de la enfermedad. (6)

## **SEPSIS NEONATAL**

### **EPIDEMIOLOGIA**

En la actualidad se describe la sepsis neonatal como la tercera causa de mortalidad, siendo la primera la prematuridad extrema seguida por los eventos de asfixia al momento del nacimiento. Se tiene registro en el 2017 de aproximadamente 2 500 000 fallecieron en el periodo neonatal, 1 000 000 recién nacidos el primer día de vida y la misma cantidad en la primera semana de vida extrauterina. (8)

Las defunciones en la etapa neonatal representan un total del 47% en menores de 5 años, las cuales se describe se relacionan situaciones asociadas a la falta de atención durante el parto, una reanimación eficiente y patologías en los primeros días de vida. (8)

La mayor parte de las defunciones en el periodo neonatal son debido a la prematuridad, complicaciones relacionadas a la vía de nacimiento como la asfixia, infecciones como la sepsis y defectos congénitos no compatibles con la vida.

Aun en la actualidad, la sepsis neonatal temprana se presenta con una tasa de mortalidad que varía del 5-10 %. Algunos países en vías de desarrollo carecen de un sistema de vigilancia y una alta proporción de RN muere en casa antes de ser registrado. En consecuencia, la sepsis neonatal probablemente no se reporte, lo que sugiere que su impacto en la mortalidad puede ser incluso mayor al previamente mencionado. (8)

En México, la sepsis continúa siendo un problema de salud pública, aunque la incidencia de sepsis neonatal no se tiene identificada por carecer de estudios epidemiológicos a nivel nacional y debido a la falta de un criterio homogéneo en la definición de esta enfermedad. (8)

La identificación de la sepsis es un desafío diagnóstico, se han encontrado 2 principales características clave para la ineficiencia diagnóstica. Primero los recién nacidos tienen una gama limitada de respuestas clínicas al estrés, bastantes condiciones clínicas imitan a la sepsis. Dentro de las causas no infecciosas entra la dificultad respiratoria, como la taquipnea transitoria del RN presente en el 1% de los RN a término, que equivale a 25 veces mayor a la incidencia de sepsis. Los RN prematuros sin sepsis, están en riesgo de sufrir dificultad respiratoria, hipotensión, inestabilidad térmica, hiper o hipoglucemia, leucopenia o leucocitosis y trombocitopenia, siendo todas estas alteraciones indicaciones para inicio de terapia antibiótica empírica. Incluso la administración de vacunas al nacimiento este asociado con un mayor riesgo de signos clínicos de sepsis, con aumento correspondiente de inicio de tratamiento antimicrobiano por sospecha de sepsis durante 48- 72 hrs. Aun en la actualidad los estudios que se realizan en sospecha de sepsis constantemente han demostrado la pobre especificidad de las evaluaciones. (8)

En segundo lugar, los médicos no utilizan factores de riesgo objetivos o datos epidemiológicos locales para orientar las decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas. (8)

El Instituto Nacional Kennedy Shriver de salud infantil y desarrollo humano y la red de Oxford define la sepsis neonatal de inicio temprano como la aparición de signos y

síntomas de sepsis con un cultivo positivo antes de las 72 hrs de vida; y la sepsis de inicio tardía como la aparición de signos y síntomas después de las 72 hrs de vida. (9)

La incidencia en los estados unidos se estima en 0.98 casos por cada 1000 nacimientos vivos y 10.96 casos por cada 1000 prematuros con muy bajo peso para la edad gestacional. Como se comentó previamente el diagnóstico de sepsis neonatal puede ser desafiante debido a los signos y síntomas inespecíficos, así como el pronóstico depende de la detección temprana y la instauración del tratamiento. (9)

La sepsis, es la tercera causa de mortalidad neonatal, como primera causa se encuentra la prematuridad seguido de eventos de asfixia al nacimiento. En el 2017 se registró que aproximadamente 2 500 000 niños murieron en su primer mes de vida, alrededor de 7000 RN cada día, 1 000 000 en el primer día de vida extrauterina y cerca de 1 000 000 en los seis siguientes días. (10)

Actualmente las defunciones en la etapa neonatal representan el 47% del total de las defunciones en menores de 5 años, en comparación con el 40% en la década de 1990. Las defunciones en los primeros 28 días de vida se deben a trastornos y enfermedades asociadas a la falta de atención de calidad durante el parto, así como tratamiento inmediato después del parto y en los primeros días de vida. (10)

Los partos prematuros, las complicaciones relacionadas con el parto, incluida asfixia perinatal, las infecciones neonatales y los defectos congénitos ocasionan la mayor parte de las defunciones en los recién nacidos. Dos principales factores explican este patrón de prevalencia, las principales causas de muerte en la etapa neonatal están integradas por la prematurez que abarca el 35%, las complicaciones relacionadas con el parto 24%, infecciones neonatales tales como : sepsis y meningitis 15%, neumonía 6% y defectos congénitos 11% , que causaron la mayor parte de las defunciones; y en segundo lugar es la falta de enfoque global en el desafío para disminuir la mortalidad neonatal. (10)

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal es un aislamiento de algún agente patógeno en hemocultivo o cultivo de algún otro fluido corporal como líquido cefalorraquídeo u orina positiva. Se ha reportado que los casos hemocultivo positivo representan menos del 40% de todos los casos. Esto se debe generalmente por toma de muestra inadecuada, volumen menor al requerido, bajo grado de bacteriemia, o hijo de

una madre que recibió previamente antibioticoterapia. Un hemocultivo con un volumen de 1 ml de muestra tiene hasta 98% de probabilidad de aislar el agente patógeno aun y cuando la bacteriemia sea leve (4 UFC/MI) (10).

Como consecuencia del manejo avanzado en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales ha disminuido de manera importante la morbimortalidad por sepsis neonatal, y se ha observado que los pacientes que prestan esta patología presentan incremento retraso en el neurodesarrollo. Por ello, la importancia de establecer adecuados protocolos de diagnóstico y tratamiento, con el fin de disminuir las consecuencias a largo plazo. (10)

## **1.2 ANTECEDENTES**

Determinar si un paciente en la etapa neonatal tiene o no realmente un proceso infeccioso, es uno de los aspectos más retadores. El uso de biomarcadores de sepsis nos ha ayudado en la actualidad para incrementar nuestra habilidad para detectar y diagnosticar la sepsis de una manera más oportuna. (12)

En la actualidad la monitorización cardiaca ha revelado que la variabilidad en las desaceleraciones cardiacas son indicadores tempranos de inestabilidad clínica y se ha pensado que son mediados por vías colinérgicas. Se han realizado estudios aleatorizados con recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento utilizando la monitorización cardiaca, en donde se observó que si el índice cardiaco incrementa así mismo incrementa el riesgo de deterioro clínico, así como la mortalidad a los 30 días después de algún evento séptico con uso prolongado de antibióticos. (12)

A pesar de que el hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal, se han estudiado la identificación de biomarcadores séricos para identificar pacientes potencialmente infectados e iniciar tratamiento lo más precoz posible. Un buen marcador diagnostico con un valor predictivo negativo alto nos reducirá el uso inapropiado de antibióticos, los costos al sector salud y los días de estancia intrahospitalaria. (12)

Un biomarcador sérico ideal, seria aquel que se eleve en estadios iniciales de la enfermedad y permanezca elevado por suficiente periodo de tiempo para proveer tiempo para toma de muestra. Esta mismo debe tener valores de referencia bien definidos, para

pacientes infectados y no infectados, con una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo alto. (13)

La proteína C reactiva es el biomarcador más utilizado, este es sintetizado 6 horas posterior a la exposición al proceso infeccioso y sus valores se vuelven anormales a las 24 horas. Debido a que sus valores toman 24 horas para incrementar a un valor fuera de la normalidad tiene poca utilidad en asistir como biomarcador en la detección temprana de la sepsis. La proteína C reactiva puede encontrarse elevada por otros estímulos no solo infecciosos, tales como trauma o isquemia. Tiene una alta especificidad entre 93-100%. Los niveles generalmente permanecen elevados hasta que la infección se controla, por lo que es un buen marcador para vigilancia de tratamiento. (12)

La procalcitonina, es un péptido precursor de la calcitonina que se incrementa en respuesta a la mayoría de los procesos inflamatorios e infecciosos. El incremento de la procalcitonina en la sepsis parece correlacionarse con la severidad y mortalidad del cuadro. En la etapa neonatal la procalcitonina incrementa en los primeros 2 días de vida y se ha observado que es secundario al proceso inflamatorio desencadenado por el parto, por lo que no es tan buena referencia durante este periodo para el diagnóstico. Los niveles se pueden encontrar elevados en pacientes con procesos no infecciosos como síndrome de dificultad respiratoria, falla hemodinámica, asfixia perinatal, estado postparto, entre algunos. (13)

Algunos marcadores inmunológicos de utilidad en el periodo neonatal que se han estudiado son citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 y 8, las cuales inicialmente se creía eran excelentes marcadores sin embargo se demostró que tienen una vida circulante muy corta e incrementan el riesgo de resultados falsos negativos. (12)

En recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento se observaron niveles muy incrementados de calprotectina circulante, la cual es un producto de células de la inmunidad innata, se demostró que tiene una alta sensibilidad y especificidad de un 89 y 96 % en comparación con la proteína c reactiva. Los avances en la citometría de flujo nos han permitido investigar los antígenos de superficie como marcadores potenciales, tales como la expresión de CD64 la cual se incrementa en pacientes con cultivo positivo

y sepsis probada en comparación a pacientes con cultivo negativos, con una sensibilidad del 88.6% y un valor predictivo del 94%. (12)

A pesar de las investigaciones, ningún biomarcador ha sido perfecto para la detección de sepsis neonatal, sin embargo, la literatura actual nos habla de la combinación de varios de estos biomarcadores para potenciar el diagnóstico e incrementar la sensibilidad y especificidad de estos. (12)

Por ejemplo, un estudio combinó cuatro diferentes marcadores, la molécula de adhesión intracelular tipo 1, proteína c reactiva, selectina-E y amiloide sérico, lo cual fue capaz de generar una sensibilidad de un 90% y un valor predictivo negativo de 91.3%.

Aunque los biomarcadores nos pueden ayudar al diagnóstico de sepsis, estos no son indicadores específicos de infección o inflamación, por lo que son incapaces de brindarnos información acerca de la etiología del cuadro. (12)

Como se ha mencionado con anterioridad el diagnóstico de sepsis neonatal temprana es retador debido a que los síntomas son inespecíficos y el pronóstico depende de la detección temprana y la instauración precoz del tratamiento. El estándar de oro para el diagnóstico sigue siendo el aislamiento del agente patógeno responsable en cualquier fluido corporal, ya sea en hemocultivo, líquido cefalorraquídeo u orina. Se ha estimado que se presenta un cultivo positivo en aproximadamente 40% de los casos, esto debido a que en algunos casos el tamaño de la muestra es inadecuada, el grado de bacteriemia es baja, o la madre recibió tratamiento antibiótico intraparto. (14)

Una muestra de hemocultivo con un volumen de 1 ml es suficiente y brinda una posibilidad de un 98% de aislar un microorganismo aun y cuando el paciente presente un grado de bacteriemia bajo con 4 UFC/mL. (15)

Múltiples estudios actualmente han determinado que una biometría hemática completa se utiliza de rutina como complemento para el diagnóstico de sepsis neonatal, en la cual se puede observar la cuenta total de neutrófilos inmaduros, la cuenta plaquetaria (la cual tiene baja sensibilidad y especificidad), cuenta leucocitaria total, con alta sensibilidad y especificidad, cuenta de neutrófilos totales. (15)

Se comenta que la cuenta total de neutrófilos absolutos y neutrófilos inmaduros tiene una sensibilidad baja debido a que su elevación no precisamente es en respuesta a un estímulo infeccioso. (14)

Debido a la baja incidencia de cultivos positivos en sepsis y el bajo valor predictivo que representa un conteo celular, los biomarcadores nos ayudan a orientarnos a diferenciar entre un paciente séptico y uno no séptico e iniciar tratamiento con antibiótico de manera precoz y así evitar complicaciones. Así mismo ayudan a evitar el uso de esquemas de antibiótico prolongado, ya que esto se ha asociado a bacterias multirresistentes, el riesgo de enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal tardía y muerte. (14)

Los reactantes de fase aguda, componentes del complemento, citocinas, moléculas de adhesión celular, marcadores de superficie entre algunos han sido biomarcadores estudiados de ayuda para la sepsis neonatal. Los más estudiados son la proteína c reactiva, interleucina 6 y 8, procalcitonina, factor de necrosis tumoral alfa. (15)

Se habla en varias literaturas de un biomarcador ideal, el cual sería estadísticamente hablando el cual presentara una alta sensibilidad, llegando al 100% para identificar a todos los neonatos con sepsis y un alto valor predictivo negativo, también cerca del 100% para descartar a los pacientes con un resultado negativo. Así mismo necesitaría tener una buena especificidad para minimizar en uso innecesario de antibióticos en aquellos pacientes con resultados falsos positivos. Este biomarcador al que quisiéramos llamar ideal tendría que estar disponible rápidamente en las primeras horas de inicio de los síntomas de la infección para así poder determinar si se continua o no tratamiento empírico en lo que se espera el resultado de los cultivos. (15)

La proteína c reactiva es la que se ha estudiado más extensamente para la sepsis, actuando a través del sistema humoral, esta incrementa en las primeras 6 a 18 horas posterior al estímulo con un pico máximo entre 8 a 60 horas después. Se sintetiza por el feto y por el recién nacido y su concentración no se ve afectada por la edad gestacional, lo cual es bueno para este grupo etario. Estudios recientes sin embargo han encontrado una ligera disminución en pacientes prematuros extremos, hay un mínimo paso transplacentario, por lo que se considera un buen biomarcador para sepsis neonatal.

La proteína c reactiva incrementa lentamente posterior al estímulo infeccioso, generando una sensibilidad baja durante los estadios tempranos de la enfermedad, en estudios en los que se quería distinguir entre sepsis y síndrome de dificultad respiratoria neonatal al tiempo de elevación de la proteína c reactiva la sensibilidad era de un 33%,

se realizaron mediciones seriadas junto con otras citocinas y se encontró que esta tiene poca sensibilidad aproximadamente de un 60%, sin embargo una excelente especificidad de un 100% al inicio del abordaje de la sepsis. A pesar de todo esto se demostró que es el mejor biomarcador por sí solo al inicio del abordaje por su buena especificidad durante las primeras 24 a 48 horas. (15)

Al igual que todos estos biomarcadores no solo responden a un estímulo infeccioso por lo que se tiene que ser precavido y vigilar otras condiciones que nos puedan incrementar tales como síndrome de aspiración de meconio, hemorragia intraventricular, asfixia perinatal, estado post parto, síndrome de dificultad respiratorio neonatal entre otras entidades. (14)

La interleucina 6 es una citocina proinflamatoria producida por varias células entre ellas destacan fagocitos, células endoteliales y fibroblastos, en respuesta a proceso inflamatorio. Su pico máximo se encuentra a las 2 o 3 horas posterior al estímulo y regresa a su nivel basal a las 6 u 8 horas. La interleucina 6 es el reactante de fase aguda de mayor producción hepático al igual que la proteína c reactiva y el fibrinógeno. Su concentración no se modifica por la edad gestacional, tiene buena sensibilidad, los niveles en cordón umbilical son altos en sepsis neonatal temprana. Se puede considerar que la interleucina 6 es un buen biomarcador, pero solo en las primeras horas ya que sus niveles disminuyen con rapidez a su valor basal. (15)

La interleucina 8 se produce por las mismas células que la interleucina 6, esta al igual no se ve afectada por la edad gestacional o la edad postnatal, se ha observado que tiene más sensibilidad que especificidad cuando tenemos una infección sospechada, se ha observado que si se realizan mediciones seriadas la sensibilidad va a disminuir y la especificidad incrementa en las primeras 24 a 48 horas de la evaluación inicial. Se han encontrado niveles concordantes en cordón umbilical por lo que lo hace un buen predictor para pacientes con alto riesgo de sepsis con una sensibilidad de 91% y especificidad de 93%, usando un valor de 300pg/mL. (15)

El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina proinflamatoria temprana que estimula la producción de citocinas como la interleucina 6 y se encuentra elevado en la sepsis neonatal, a pesar de que es un importante mediador de la respuesta inflamatoria es mucho menos útil para el diagnóstico como biomarcador neonatal. (15)



La procalcitonina es un reactante de fase aguda producida por monocitos y hepatocitos 4 a 6 horas posterior a la exposición a productos bacterianos. Debido a que los niveles de procalcitonina fisiológicamente se elevan durante los primeros días de vida, su uso como biomarcador es limitado, se ha observado que sus niveles son dependientes de la edad gestacional por lo que es otro factor que interviene en su uso, con una sensibilidad entre el 79 y 90% y una especificidad del 76 al 88%. (1)

Debido a que ningún biomarcador como tal es confiable y nos arroja un diagnóstico como tal, se ha utilizado la combinación de estos para incrementar la sensibilidad y especificidad al momento del diagnóstico. En la actualidad las interleucinas 6 y 8 parecen las más prometedoras, sin embargo, en nuestro medio no las tenemos disponibles, también debido a que sus niveles disminuyen con rapidez se tienen que utilizar con otros biomarcadores tales como la proteína c reactiva que incrementa horas posteriores y permanece elevada por un periodo más prolongado de tiempo. (15)

A pesar de toda la bibliografía con la que contamos en la actualidad y los múltiples estudios que han revelado la correlación positiva entre los biomarcadores y la sepsis neonatal, se continúa iniciando tratamiento empírico, ya que ninguna combinación de biomarcadores nos dará un diagnóstico certero o lo descartara, sin embargo, nos serán de utilidad para una orientación diagnóstica y seguimiento de la enfermedad. (15)

### **1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Uno de los mayores retos del manejo de la sepsis neonatal es hacer un diagnóstico correcto. A diferencia de otros grupos etarios, en la etapa neonatal se presentan signos clínicos de infección muy inespecíficos. La evaluación y el tratamiento inicial de los recién nacidos con sospecha de sepsis deben incluir una revisión del embarazo, el parto y examen físico completo, evaluación de laboratorio e instauración inmediata de tratamiento el cual consta de antibióticos empíricos

Por lo que se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los criterios clínicos y de laboratorio con mayor valor predictivo en recién nacidos para realizar diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua?

## **1.4 JUSTIFICACION**

### **MAGNITUD**

La incidencia general de sepsis neonatal varía de uno a cinco casos por 1000 nacidos vivos. Las tasas de incidencia estimadas varían según la definición de caso y la población estudiada. A nivel mundial, la sepsis neonatal y otras infecciones graves fueron responsables de aproximadamente 430,000 muertes neonatales en 2013, lo que representa aproximadamente el 15 por ciento de todas las muertes neonatales.

Los recién nacidos con signos y síntomas de sepsis requieren una evaluación rápida y el inicio del tratamiento con antibióticos. Debido a que los signos y síntomas de la sepsis son sutiles e inespecíficos, las pruebas de laboratorio se realizan en cualquier niño con factores de riesgo identificables y / o signos y síntomas relacionados con la sepsis. Este enfoque es consistente con las pautas publicadas por la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

Los retos clínicos son tres:

1.- identificación de recién nacidos con alta probabilidad de sepsis neonatal temprana

2.- Identificar pacientes de alto riesgo sin signos clínicos evidentes que requieren tratamiento antimicrobiano.

3.- Suspender terapia antimicrobiana una vez que se descarte sepsis neonatal

Debido a que el diagnóstico de los pacientes con sepsis neonatal temprana es principalmente clínico y no se cuenta con criterios diagnóstico definitivos en la literatura internacional, por lo cual es relevante determinar criterios diagnósticos con mayor valor predictivo al diagnóstico que sean aplicables en nuestro grupo poblacional en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

### **TRASCENDENCIA**

La sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad Aunque la incidencia es baja, la posibilidad de complicaciones graves tiene un impacto tan negativo en el pronóstico del paciente que los médicos deben tener un umbral bajo para la evaluación y el tratamiento de la posible sepsis en los recién nacidos.

## **VULNERABILIDAD**

Este estudio pretende identificar cuales criterios clínicos y de laboratorio tienen un mayor valor predictivo y así nos permitan clasificar a un paciente con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

### **1.5 HIPOTESIS**

#### **ALTERNA**

En los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana se observa un mayor valor predictivo en la biometría hemática, además de proteína C reactiva positiva. Dentro de los criterios clínicos se observa mayor valor predictivo en la taquicardia, taquipnea, distermia y alteración del estado neurológico.

#### **NULA**

No existe mayor valor predictivo de ciertos criterios clínicos y de laboratorio para confirmación diagnóstica de sepsis neonatal temprana en pacientes en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital infantil de especialidades de Chihuahua.

### **1.6 OBJETIVOS**

#### **General**

Determinar los valores predictivos de los criterios clínicos y de laboratorio en recién nacidos para realizar diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

#### **Específicos**

- Conocer el valor predictivo los signos más frecuentes en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
- Conocer el valor predictivo de los síntomas más frecuentes en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
- Conocer el valor predictivo de los parámetros de laboratorio alterados más frecuentes en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

## **2. MATERIALES Y METODOS**

### **2.1 TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo

### **2.2 DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudió de pruebas diagnosticas

### **2.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes que han sido hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, en un periodo comprendido de mayo del año 2018 a mayo del año 2020.

### **2.4 LUGAR DE REALIZACION**

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

### **2.5 GRUPOS DE ESTUDIO**

#### **Criterios de selección**

Se incluirán a pacientes de 0 a 72 horas de vida que se ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Del Hospital Infantil de Especialidades con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, en un periodo comprendido de mayo del año 2018 a mayo del año 2020.

#### **Criterios inclusión:**

Neonatos con menos de 72 horas de vida

Hombres o mujeres

Con expediente clínico completo

#### **Criterios de Exclusión:**

Neonatos con edad post natal mayor a 72 horas de vida

Pacientes que no cuenten con todos los datos necesarios para el presente estudio.

### **2.6 TAMAÑO DE MUESTRA**

Para el tamaño de la muestra tomaremos en cuenta la frecuencia esperada de sepsis neonatal temprana en pacientes sin diagnostico y con diagnostico establecido, que finalmente cumplen con criterios de sepsis neonatal temprana .

#### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra será de 70 pacientes

## Cálculo de tamaño mínimo de muestra

Con formula para cálculo de muestra de proporción, con población finita, usando el programa EPIDAT ver 3.5:

Nivel de confianza 95%, a una significancia 5% (0.05); el de pacientes con sepsis neonatal temprana durante el periodo de estudio es de 277. Frecuencia esperada de cumplimiento de criterios para sepsis neonatal temprana 60%. Precisión absoluta 10%

Por lo que el tamaño mínimo de la muestra fue de 70 pacientes con sepsis neonatal temprana.

## 2.7 DEFINICIONES OPERACIONALES DE VARIABLES DE ESTUDIO

ESTÁNDAR DE REFERENCIA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR
<b>DEFINICIONES</b>			
<b>SEPSIS NEONATAL TEMPRANA CONFIRMADA:</b> Síndrome clínico en un paciente menor a 28 días de vida con la aparición de signos o síntomas de sepsis o con un cultivo positivo antes de las 72 hrs de vida.	<b>CUALITATIVA</b>	<b>NOMINAL</b>	<b>1. PRESENTE 2. AUSENTE</b>
<b>VALORES DIAGNÓSTICOS DE ESTUDIO</b>			
<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>			
a. <b>DISTERMIAS:</b> La temperatura de un recién nacido infectado puede ser elevada > 38 C, o disminuida 35 C o normal 37 C. Los bebés a término con sepsis son más propensos a presentar fiebre, y los prematuros a presentar hipotermia.	<b>CUALITATIVA</b>	<b>NOMINAL</b>	<b>1. SI 2. NO</b>
b. <b>FIEBRE</b>	<b>CUALITATIVA</b>	<b>NOMINAL</b>	<b>1. SI 2. NO</b>
c. <b>TAQUICARDIA:</b> se define como la presencia de un valor de frecuencia cardíaca mayor de lo esperado para la edad. En los recién nacidos se considera taquicardia con FC >160 lpm.	<b>CUALITATIVA</b>	<b>NOMINAL</b>	<b>1. SI 2. NO</b>
d. <b>FRECUENCIA RESPIRATORIA:</b> es el número de respiraciones que se realizan en un minuto, en la etapa neonatal el rango normal es de 30-45 rpm, considerándose taquipnea >60 rpm.	<b>CUALITATIVA</b>	<b>NOMINAL</b>	<b>1. NORMAL 2. &gt;60 RPM</b>

<p>e. <b>ALTERACIONES DEL ESTADO NEUROLOGICO:</b> Las manifestaciones neurológicas de la sepsis en el neonato incluyen letargo, hipotonía, rechazo a la alimentación, irritabilidad, apneas y convulsiones. Las convulsiones son una presentación poco frecuente de sepsis neonatal, pero se asocian con una alta probabilidad de infección.</p>	<p><b>CUALITATIVA</b></p>	<p><b>NOMINAL</b></p>	<p>1. SI 2. NO</p>
<p><b>CRITERIOS DE LABORATORIO</b></p>			
<p>a. <b>HEMOCULTIVO:</b> es un método diagnóstico que se realiza para la detección de microorganismos en la sangre y así, posteriormente, realizar la identificación y susceptibilidad antimicrobiana.</p>	<p><b>CUALITATIVO</b></p>	<p><b>NOMINAL</b></p>	<p>1. POSITIVO 2. NEGATIVO</p>
<p>b. <b>CUENTA LEUCOCITARIA:</b> es un recuento completo de las células sanguíneas, los glóbulos rojos, glóbulos blancos y de las plaquetas. Los hallazgos anormales en un CBC no se pueden utilizar para establecer el diagnóstico de sepsis.</p>	<p><b>CUALITATIVA</b></p>	<p><b>NOMINAL</b></p>	<p>1. NORMAL 2. ALTERADA</p>
<p>c. <b>PCR:</b> proteína plasmática circulante, incrementa sus niveles en respuesta estímulo inflamatorio o infeccioso, reactante de fase aguda.</p>	<p><b>CUALITATIVO</b></p>	<p><b>NOMINAL</b></p>	<p>1. POSITIVA 2. NEGATIVA</p>
<p>a. <b>EDAD GESTACIONAL:</b> se define de manera imprecisa como el número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto. Sobre la base de la edad gestacional, los recién nacidos se clasifican en Prematuro: &lt; 34 semanas de edad gestacional, Pretérmino tardío: 34 a &lt; 37 semanas, término &gt; 37 semanas y postérmino &gt;42 SDG.</p>	<p><b>CUANTITATIVA</b></p>	<p><b>NUMERICA</b></p>	<p>1: PREMATURO 2: TÉRMINO</p>
<p>b. <b>PESO AL NACIMIENTO:</b> es el peso que se toma inmediatamente después del</p>	<p><b>CUANTITATIVA</b></p>	<p><b>NUMERICA</b></p>	<p><b>PESO EN GRAMOS AL NACIMIENTO</b></p>

nacimiento. Un bebé pequeño se considera al que pesa menos de 2.5 kg (5.5 libras) y un bebé grande al de más de 4 kg (8.8 libras).			
c. <b>VIA DE NACIMIENTO:</b> salida del producto viable a través del canal vaginal o de la pared abdominal.	<b>CUALITATIVA</b>	<b>NOMINAL</b>	<b>1. PARTO 2. CESAREA</b>

## 2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para presentación de resultados. Utilizando el sistema estadístico EPI INFO 7.2, en el análisis univariado se usaron medidas de tendencia central y dispersión, así como frecuencias y porcentajes en variables cuantitativas y cualitativas. Con el programa estadístico EPIDAT se calculará sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## 2.9 METODOLOGÍA OPERACIONAL

Para el siguiente estudio se buscó el registro de casos por medio de la base de datos del hospital de pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo por no contar con la especificación en el catálogo de diagnósticos si se trataba de sepsis neonatal temprana o tardía, se obtuvo una lista de los pacientes que ingresaron en el periodo de mayo 2018 a mayo 2020 con dicho diagnóstico, de los cuales se revisaron los expedientes electrónicos debido a que por situación de pandemia no se contó con muchos de los expedientes en físico, a lo cual se descartaron los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía.

Se seleccionaron 130 expedientes de pacientes en los cuales se encontró el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en la nota de ingreso y en notas de evolución subsecuentes, de los cuales se obtuvieron 70 pacientes con el diagnóstico buscado establecido.

De esos 70 pacientes se revisaron los signos vitales de ingreso y de las subsecuentes 72 hrs posnatales, la nota de ingreso, las notas de evolución de las primeras 72 hrs de vida, así como los exámenes de laboratorio tomados durante ese periodo de tiempo y los reportes de hemocultivo en el departamento de microbiología. Posterior a la toma de datos de cada expediente se determinó que pacientes cumplían con criterios ya sea clínicos o de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal

temprana y se catalogó a los pacientes que presentaban otras patologías y se descartó el diagnóstico.

## **2.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este trabajo es de carácter observacional, se llevó a cabo bajo los siguientes principios de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

1. Salvaguardar la integridad física y mental del paciente, así como su personalidad
2. Evaluación de manera minuciosa los riesgos y beneficios previsibles para los pacientes
3. Preservar la exactitud de los resultados obtenidos durante el estudio
4. Información a los familiares de los pacientes los objetivos, métodos, beneficios, posibles riesgos previstos y de las molestias que el estudio podría acarrear.

No se realizó consentimiento informado ya que este estudio no es experimental, se realizó con fines de vigilancia epidemiológica y minimizar el daño en pacientes con este tipo de diagnóstico, bajo estas condiciones no existe riesgo para los pacientes y no se viola la privacidad de la historia clínica; este proyecto fue evaluado por el Comité de ética y la Dirección de Investigación de Enseñanza del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.



### 3. RESULTADOS

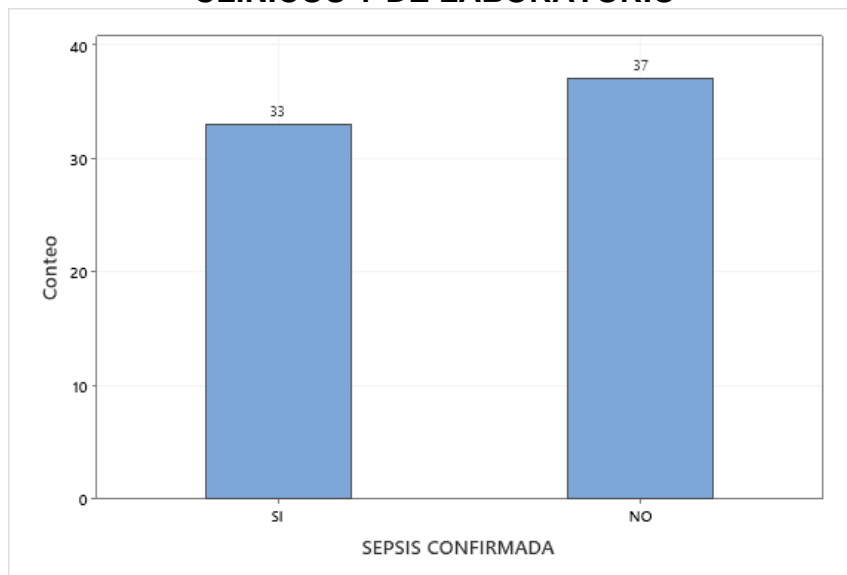
En este estudio se incluyeron a 70 recién nacidos, de un total de 131 pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del HIECH en las primeras 72 horas de vida con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, los cuales fueron ingresados durante el periodo que comprende del mes de mayo del 2018 al mes de mayo del 2020.

Del total de la muestra se puede observar que el 47% (33) cumplieron con los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, siendo el 53% (37) pacientes que ingresaron a la unidad con diagnóstico de probable sepsis, no se logró comprobar y se observó que los datos clínicos y de laboratorio estaban asociados a diversas patologías propias de la etapa neonatal. (Tabla 1 y Grafica 1)

**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Sepsis confirmada</b>	<b>33</b>	<b>74</b>
<b>No cumple criterios para sepsis</b>	<b>37</b>	<b>53</b>
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100.0</b>

**GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO**

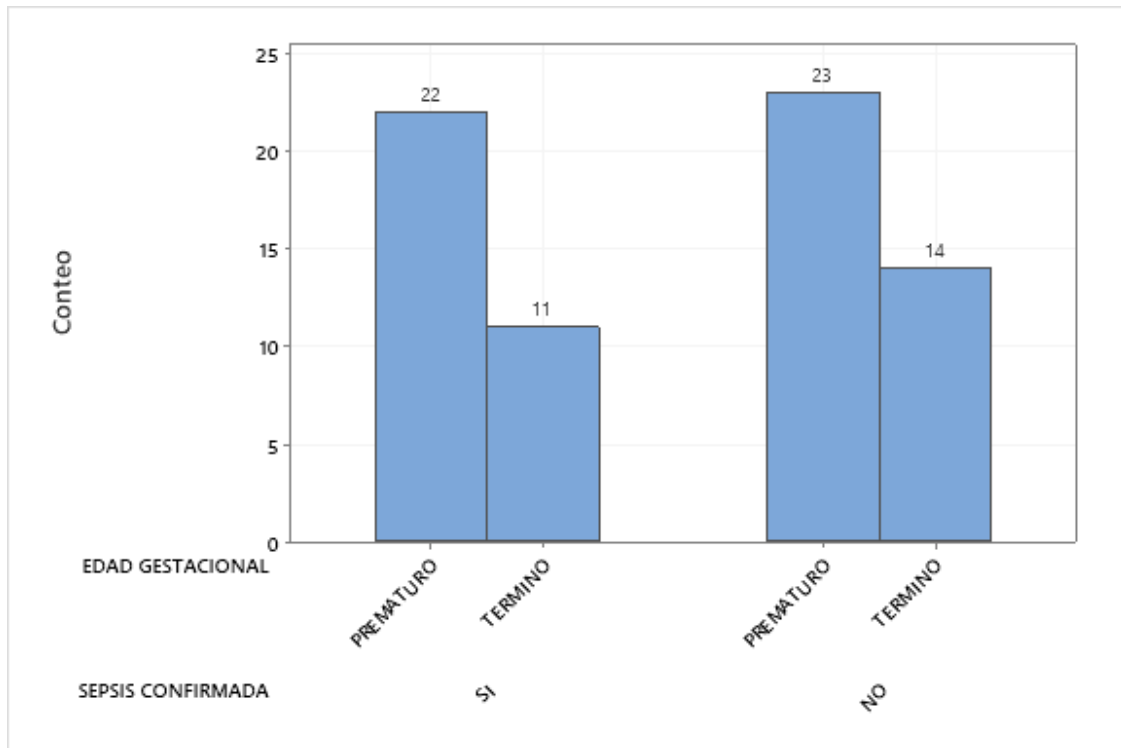


En la siguiente tabla se muestra que no hay diferencia en cuanto a la edad gestacional, la vía de nacimiento o el peso al nacer entre ambos grupos de comparación. (Tabla 2 y Grafica 2.1, 2.2 y 2.3)

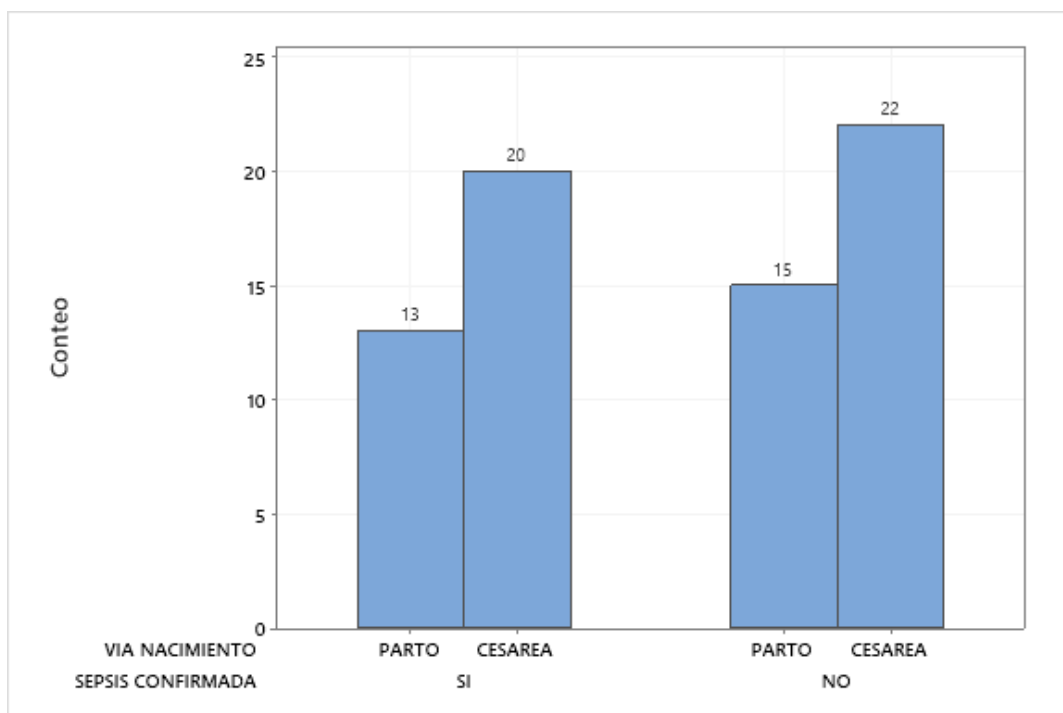
**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO, EDAD GESTACIONAL, VIA DE NACIMIENTO Y PESO AL NACER**

	<b>SEPSIS CONFIRMADA (%)</b>	<b>NO CUMPLE CRITERIOS DE SEPSIS (%)</b>	<b>TOTAL</b>	<b>PRUEBA DE HIPOTESIS VALOR DE P</b>
<b>EDAD GESTACIONAL</b>				
<b>PREMATURO</b>	22 (66%)	23(62%)	45	$X^2= 0.154$ $p= 0.695$
<b>DE TERMINO</b>	11(34%)	14(38%)	25	
<b>VIA DE NACIMIENTO</b>				
<b>PARTO</b>	13 (40%)	15(40%)	28	$X^2= 0.009$ $p=0.110$
<b>CESÁREA</b>	20 (60%)	22(60%)	42	
<b>PESO AL NACIMIENTO</b>				
<b>&lt;1500GR</b>	9(27%)	8(22%)	17	$X^2= 0.109$ $p=0.922$
<b>1500-2500 GR</b>	9(27%)	19(51%)	28	
<b>&gt;2500 GR</b>	15(46%)	10(27%)	25	

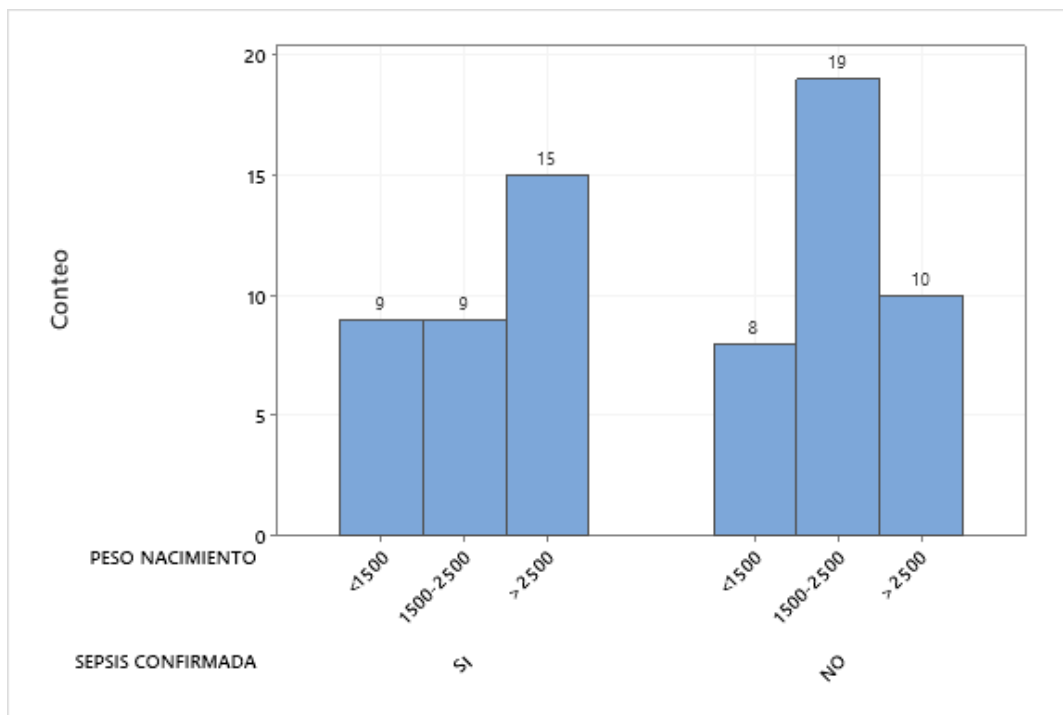
**GRAFICA 2.1 DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y EDAD GESTACIONAL**



**GRAFICA 2.2 DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y VIA DE NACIMIENTO**



**GRAFICA 2.3 DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y PESO AL NACIMIENTO**



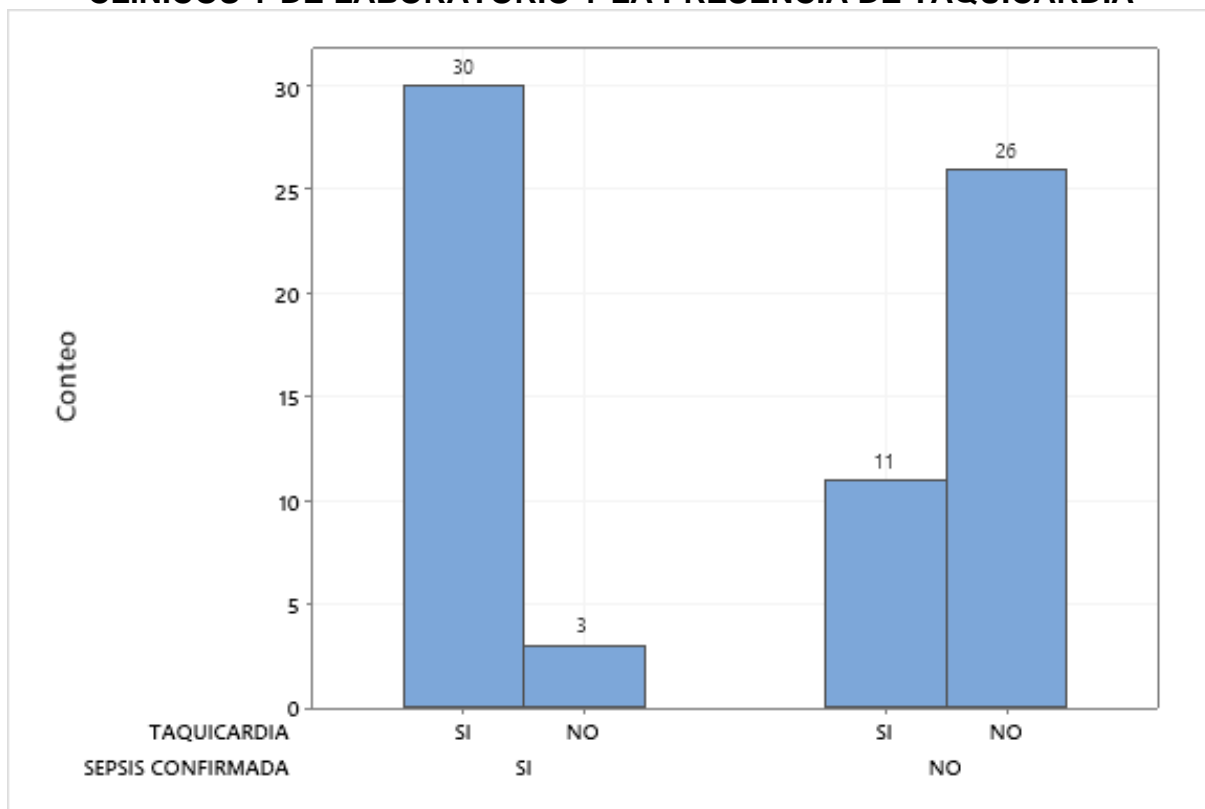
En las siguientes tablas se exponen las pruebas diagnósticas simples que se realizaron en el grupo de estudio, para determinar el valor predictivo de cada uno de los criterios clínicos y de laboratorio mayormente utilizados para el diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana.

De los pacientes con sepsis confirmada el 90% (30) presentaron taquicardia, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento taquicardia el 26% (11), existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 26.9$   $p<0.001$ . (Tabla 3 y gráfica 3).

**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE TAQUICARDIA**

TAQUICARDIA	SEPSIS (%)	SIN SEPSIS (%)
SI	30 (90)	11 (29)
NO	3 (10)	26 (71)
TOTAL	33 (100)	37 (100)

**GRAFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE TAQUICARDIA**



En la tabla 3.1 se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la taquicardia un signo clínico con alta sensibilidad la cual se reporta en un 90% de los casos, con una especificidad del 70%, con un valor predictivo positivo del 73% lo cual nos habla que del 90% de pacientes detectados positivos, un 73% si va a tener sepsis con presencia de taquicardia.

**TABLA 3.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE TAQUICARDIA**

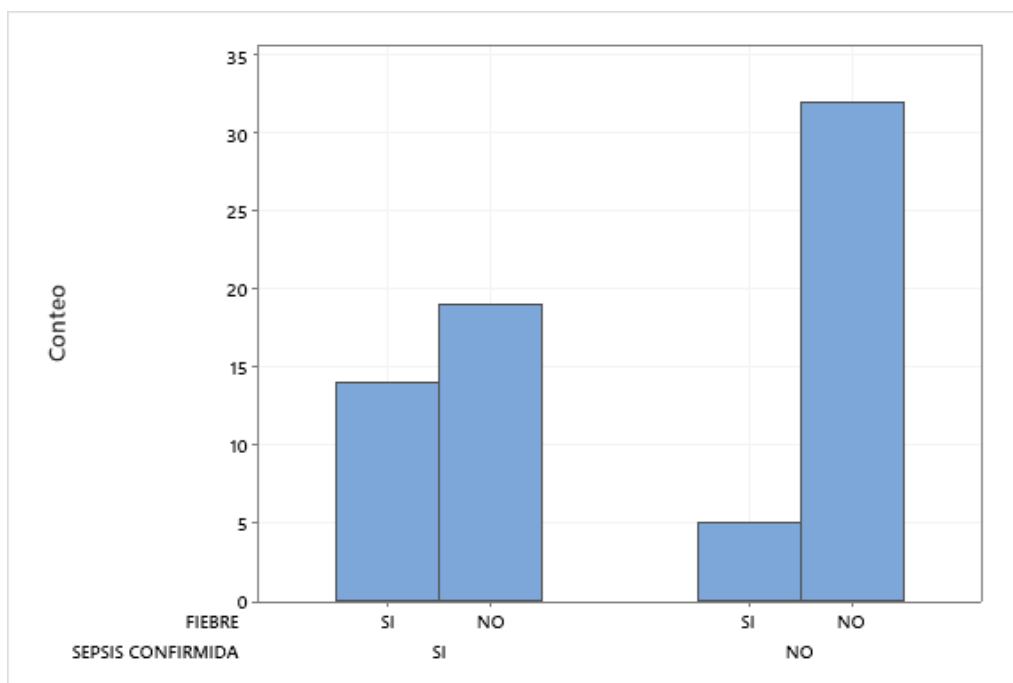
	<b>VALOR (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	90.91	79.59-100.00
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	70.27	54.19-86.35
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	73.17	58.39-87.95
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	89.66	76.85-100.00

De los pacientes con sepsis confirmada el 43% (14) presentaron fiebre, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento fiebre el 57% (19), existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 7.372$  p 0.007. (Tabla 4 y gráfica 4).

**TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE FIEBRE**

<b>FIEBRE</b>	<b>SEPSIS (%)</b>	<b>SIN SEPSIS (%)</b>
<b>SI</b>	14 (43)	5 (14)
<b>NO</b>	19 (57)	32 (86)
<b>TOTAL</b>	33 (100)	37 (100)

**GRAFICA 4. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE FIEBRE**



En la tabla 4.1 se observa que la fiebre tiene una sensibilidad del 42.4%, una especificidad del 86.4% y un valor predictivo positivo del 73.6%, sin embargo, la especificidad del 86% puede ser significativa para el grupo de pacientes que no presentan sepsis.

**TABLA 4.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE FIEBRE**

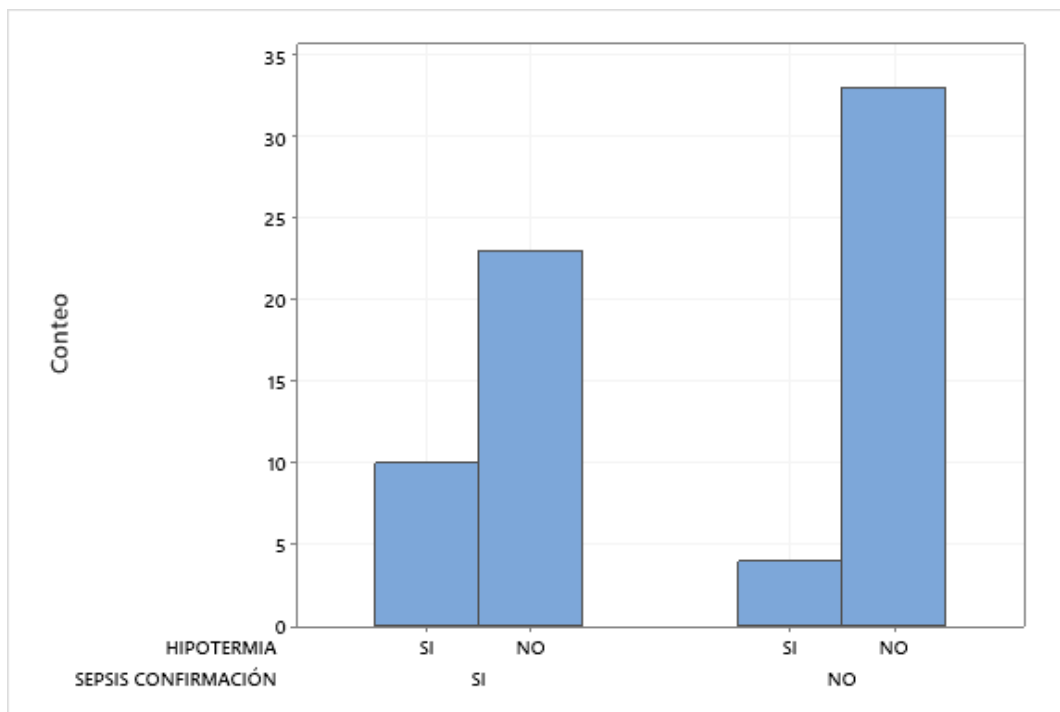
	<b>VALOR (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	42.42	24.05-60.80
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	86.49	74.12-98.85
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	73.68	51.25-96.12
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	62.75	48.50-76.99

De los pacientes con sepsis confirmada el 30% (10) presentaron hipotermia, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento hipotermia en el 11% (4), existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 4.142$  p 0.042. (Tabla 5 y gráfica 5).

**TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE HIPOTERMIA**

HIPOTERMIA	SEPSIS (%)	SIN SEPSIS (%)
SI	10(30)	4(11)
NO	23(70)	33(89)
TOTAL	33 (100)	37 (100)

**GRAFICA 5. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE HIPOTERMIA**





En la tabla 5.1 se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la hipotermia un signo clínico con baja sensibilidad la cual se reporta en un 30%, con una especificidad del 89%, con un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 58%.

**TABLA 5.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE HIPOTERMIA**

	<b>VALOR (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	30.30	13.11-47.50
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	89.19	77.83-100.00
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	71.43	44.19-98.66
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	58.93	45.15-72.71

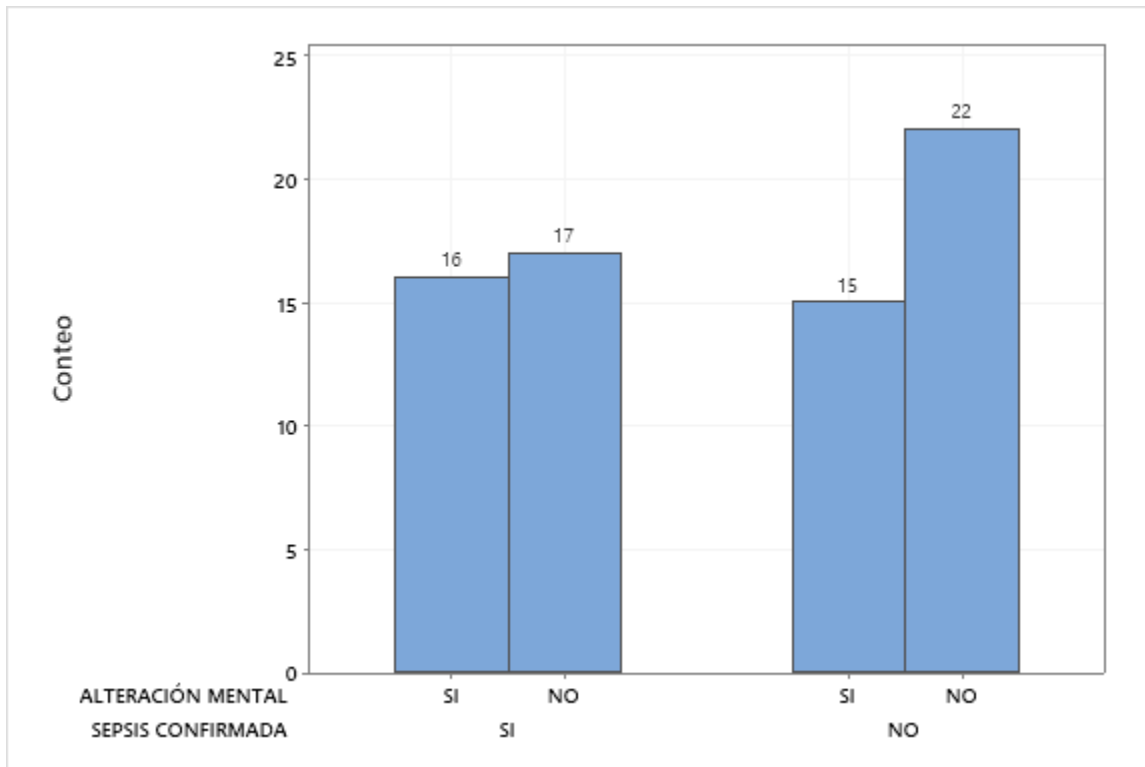
De la muestra de pacientes con sepsis confirmada el 49% (16) presentaron alteración del estado neurológico, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento en el 40% (15), no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 0.446$  p 0.504. (Tabla 6 y gráfica 6).

**TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION DEL ESTADO NEUROLOGICO**

<b>ALTERACION DEL ESTADO NEUROLOGICO*</b>	<b>SEPSIS (%)</b>	<b>SIN SEPSIS (%)</b>
<b>SI</b>	16(49)	15(40)
<b>NO</b>	17(51)	22(60)
<b>TOTAL</b>	33 (100)	37 (100)

\*Lo cual incluye CONVULSIONES, CAMBIOS EN EL NIVEL DE ACTIVIDAD, APNEA CENTRAL, LETARGIA, IRRITABILIDAD.

**GRAFICA 6. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION DEL ESTADO NEUROLOGICO**



En la tabla 6.1 se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la alteración del estado neurológico un signo clínico con baja sensibilidad la cual se reporta en un 48%, con una especificidad del 59%, con un valor predictivo positivo del 51% y un valor predictivo negativo del 56%.

**TABLA 6.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION DEL ESTADO NEUROLOGICO**

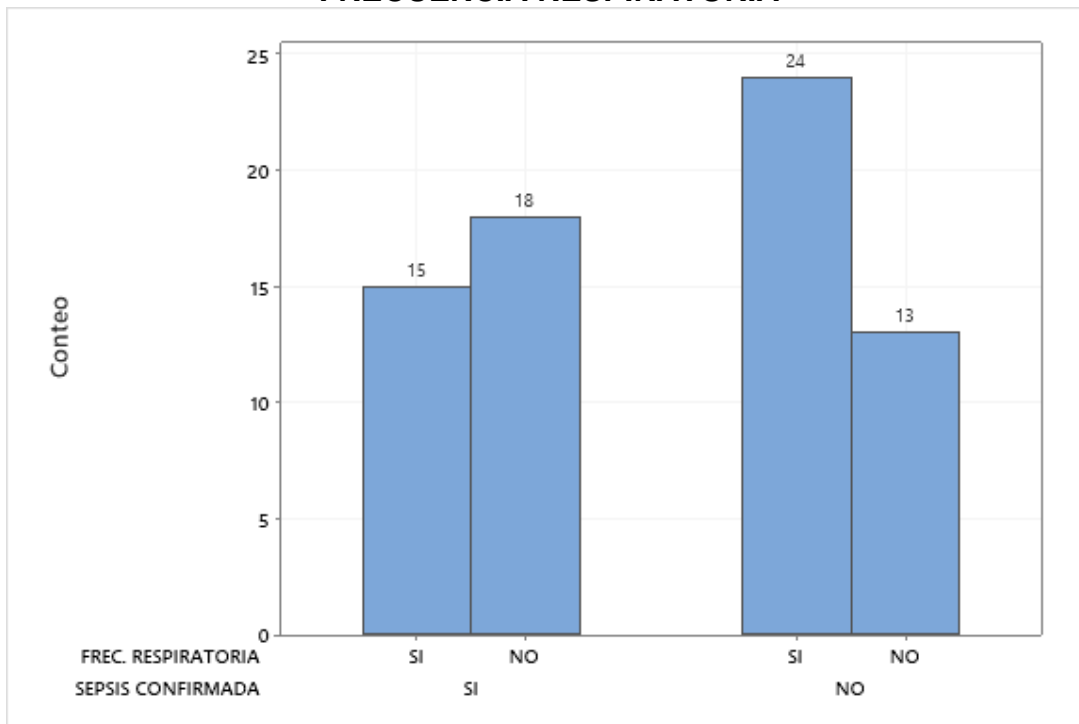
	VALOR (%)	IC 95%
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	48.48	29.92-67.05
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	59.46	42.29-76.63
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	51.61	32.41-70.82
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	56.41	39.57-73.26

De la muestra de pacientes con sepsis confirmada el 45% (15) presentaron alteración en la frecuencia respiratoria, a diferencia del grupo que no presento sepsis que presento en el 65% (24), no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 2.664$  p 0.103. (Tabla 7 y gráfica 7).

**TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION DE FRECUENCIA RESPIRATORIA**

FRECUENCIA RESPIRATORIA	SEPSIS (%)	SIN SEPSIS (%)
NORMAL	15(45)	24(65)
>60 RPM	18(55)	13(35)
TOTAL	33(100)	37(100)

**GRAFICA 7. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION DE FRECUENCIA RESPIRATORIA**



En la tabla 7.1 se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la alteración en la frecuencia respiratoria un signo clínico con baja sensibilidad la cual se reporta en un 45%, con una especificidad del 35%, con un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 41%.

**TABLA 7.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA**

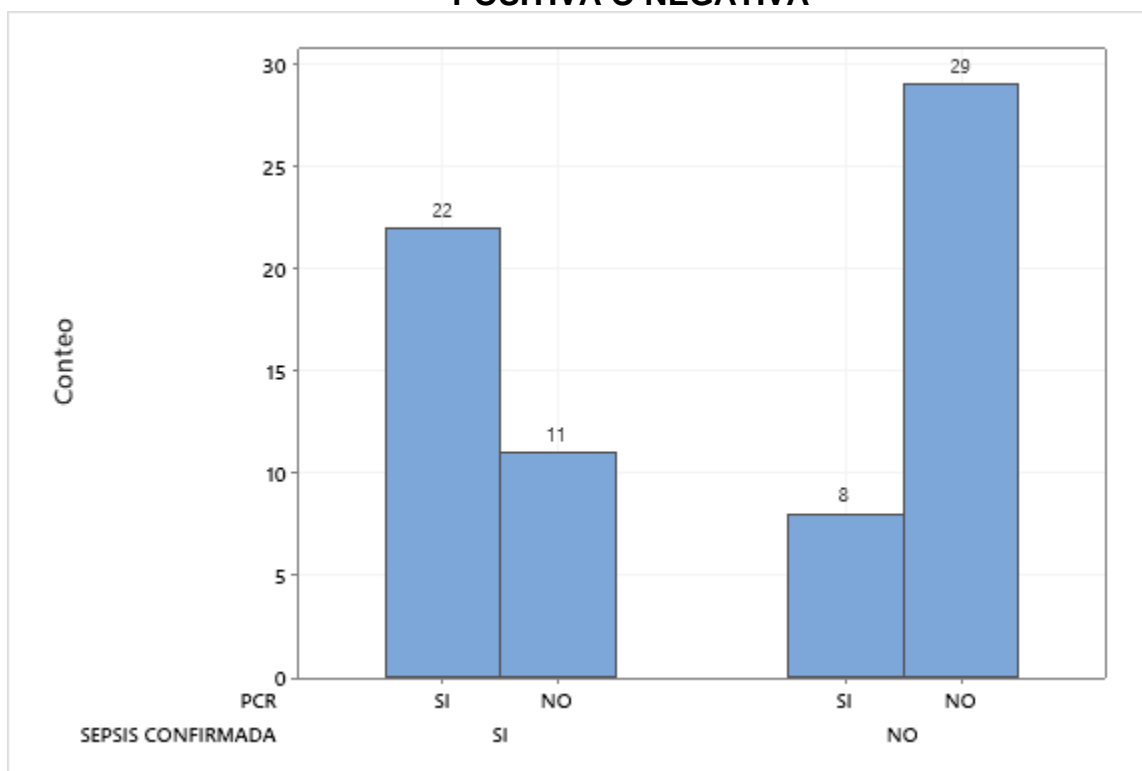
	<b>VALOR (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	45.45	26.95- 63.96
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	35.14	18.40- 51.87
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	38.46	21.91- 55.01
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	41.94	22.95- 60.92

De la muestra de pacientes con sepsis confirmada el 67% (22) se reportó una proteína c reactiva positiva, a diferencia del grupo que no presento sepsis que presento en el 22% (8), existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 14.452$   $p < 0.001$ . (Tabla 8 y gráfica 8).

**TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE PROTEINA C REACTIVA POSITIVA O NEGATIVA**

<b>PCR</b>	<b>SEPSIS (%)</b>	<b>SIN SEPSIS (%)</b>
<b>POSITIVO</b>	22(67)	8(22)
<b>NEGATIVO</b>	11(33)	29(78)
<b>TOTAL</b>	33	37

**TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE PROTEINA C REACTIVA POSITIVA O NEGATIVA**



En la tabla 8.1 se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la proteína C reactiva una prueba de laboratorio con sensibilidad de un 66%, con una especificidad del 78%, con un valor predictivo positivo del 73% y un valor predictivo negativo del 72%.

**TABLA 8.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE PROTEINA C REACTIVA POSITIVA O NEGATIVA**

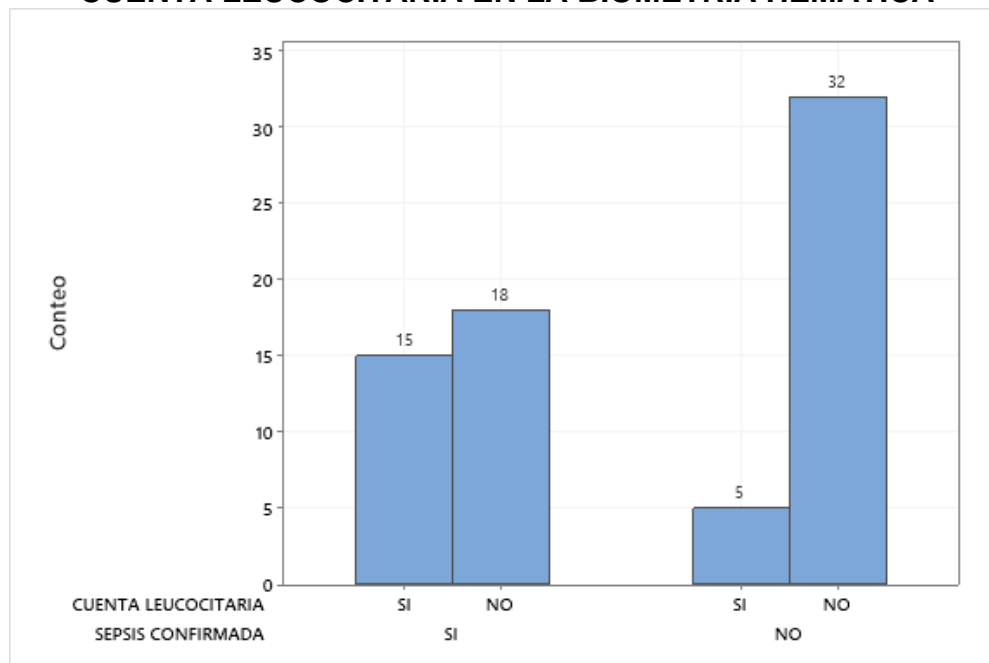
	VALOR (%)	IC (95%)
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	66.67	49.07- 84.27
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	78.38	63.76- 92.99
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	73.33	55.84- 90.82
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	72.50	57.41- 87.59

De la muestra de pacientes con sepsis confirmada el 46% (15) presento alteración en la cuenta leucocitaria, a diferencia del grupo que no presento sepsis que presento dicha alteración en el 14% (5), existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio  $X^2= 8.720$  p 0.003. (Tabla 9 y gráfica 9).

**TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION EN LA CUENTA LEUCOCITARIA EN LA BIOMETRIA HEMATICA**

<b>CUENTA LEUCOCITARIA</b>	<b>SEPSIS (%)</b>	<b>SIN SEPSIS (%)</b>
<b>ALTERADA</b>	15(46)	5(14)
<b>NORMAL</b>	18(54)	32(86)
<b>TOTAL</b>	33 (100)	37(100)

**GRAFICA 9. DISTRIBUCIÓN DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION EN LA CUENTA LEUCOCITARIA EN LA BIOMETRIA HEMATICA**



En la tabla 9.1 se exponen las pruebas diagnósticas simples, siendo la alteración en la cuenta leucocitaria en la biometría hemática una prueba de laboratorio con sensibilidad de un 45%, con una especificidad del 86%, con un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 64%.

**TABLA 9.1 PRUEBAS DIAGNOSTICAS SIMPLES DE CASOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE ACUERDO CON LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO POR CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Y LA PRESENCIA DE ALTERACION EN LA CUENTA LEUCOCITARIA EN LA BIOMETRIA HEMATICA**

	<b>VALOR (%)</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	45.45	26.95-63.96
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	86.49	74.12-98.85
<b>VALOR PREDICTIVO + (%)</b>	75.00	53.52-96.48
<b>VALOR PREDICTIVO - (%)</b>	64.00	49.70-78.30

#### 4. DISCUSIÓN

Dentro de las unidades de cuidados intensivos neonatales el diagnóstico de sepsis neonatal temprana es uno de los más comunes, sin embargo, pocos son los recién nacidos que se logra comprobar que realmente tuvieron sepsis.

Aun en la actualidad cada vez que sospechamos que un recién nacido tiene sepsis neonatal se inicia un protocolo de abordaje y no se debe retrasar el inicio de tratamiento por lo que se inicia con toma de muestras sanguíneas, colocación de accesos venosos para el inicio de antibioticoterapia, se separa al binomio madre-hijo ya que el recién nacido requiere estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, incrementando la estancia hospitalaria. Esto es relevante ya que en general <10% y no más del 30% de estos pacientes en realidad tienen sepsis comprobada.

Parece una decisión sencilla el iniciar tratamiento ante la sospecha de sepsis neonatal, sin embargo, suspenderlo resulta una decisión difícil aun y cuando existe poco o nulo sustento para continuar con el tratamiento establecido. Por desgracia aun continuamos con abuso de antibióticos en el recién nacidos aun con el conocimiento de su impacto negativo en la salud neonatal y en la economía lo cual es un problema de salud pública de proporciones epidemiológicas alarmantes en países en desarrollo.

Hasta 50% de los recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales reciben antibióticos de manera empírica por sospecha de sepsis neonatal temprana y solamente del 1-5% de ellos se logra aislar algún microorganismo en el hemocultivo, por lo tanto, eso tiene serias consecuencias como efectos adversos de los antibióticos que se utilizan innecesariamente, hospitalización prolongada, dolor por punciones frecuentes para toma de muestras o cateterizaciones, sobreinfecciones, resistencia bacteriana.

El diagnóstico de sepsis neonatal temprana no es fácil, ya que muchos de los signos y síntomas son inespecíficos durante la etapa neonatal, lo más preciso es que un examen físico normal del recién nacido y un paciente asintomático tienen un elevado valor clínico con un buen valor predictivo para saber casi con certeza que la sepsis no está presente. Sin embargo, si bien es cierto que puede encontrarse bacteriemia en ausencia de signos clínicos, esto es más infrecuente y más aún si se evalúa al RN de forma sistemática y con la frecuencia necesaria para detectar algún cambio en la exploración física o los



signos vitales para detectarlo a tiempo e instaurar un tratamiento lo más precoz posible para evitar complicaciones.

Con una muestra total de 70 pacientes, de los cuales 33 cumplieron criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal y 37 pacientes los cuales no cumplieron con criterios para el diagnóstico y se atribuyó a otras patologías. Tomando en cuenta 5 parámetros clínicos (los más frecuentemente reportados por la literatura) y 2 parámetros de laboratorio con los cuales se cuenta en la unidad de estudio.

Se expuso la frecuencia en la que se presentó cada uno de los parámetros clínicos que fueron taquicardia, fiebre, hipotermia, alteración del estado neurológico y alteración en la frecuencia respiratoria, así como de 2 parámetros de laboratorio que fue la proteína C reactiva y la cuenta leucocitaria en la biometría hemática. También se realizaron pruebas diagnósticas simples, se valoró sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo a cada uno de los valores diagnósticos de estudio.

Tomando en cuenta que se considera ideal una prueba diagnóstica, si tiene una probabilidad del 100 % de detectar los verdaderos positivos (sensibilidad), una probabilidad mayor del 85 % de detectar los verdaderos negativos (especificidad), una probabilidad mayor del 85 % de que si el estudio es positivo el individuo sea enfermo (valor predictivo positivo) y una probabilidad del 100 % de que si la prueba es negativa el individuo sea sano (valor predictivo negativo). Una prueba diagnóstica se puede al menos considerar competente, si tiene una especificidad y un valor predictivo positivo mayor del 80-85 %.

Se expone la frecuencia en la que se presentó taquicardia como dato clínico en los pacientes con diagnóstico confirmado y en los que se excluyó la sepsis, siendo un total de 30 pacientes con sepsis que presentaron taquicardia, representando un 90.9% del total de pacientes con sepsis neonatal. Siento la taquicardia uno de los principales signos con una p. estadísticamente significativa en nuestro grupo positivo de pacientes. Igualmente, en las pruebas diagnósticas simples, la taquicardia, un signo clínico con alta sensibilidad la cual se reporta en un 90.1% de los casos, con un valor predictivo positivo del 73% lo cual nos habla que del 90% de pacientes detectados positivos, un 73% si va a tener sepsis con presencia de taquicardia, representando una correlación con sepsis

que es significativa y puede ser un complemento útil a la observación clínica convencional y para la práctica del futuro.

La frecuencia de presentación de la fiebre en los dos grupos control, los pacientes con sepsis confirmada y en los que se excluyó el diagnóstico, siendo los pacientes con sepsis que presentaron fiebre el 42.4% del total de la muestra y en pacientes sin sepsis confirmada solo un 13% presento fiebre atribuible a otro diagnóstico.

Se encontró que la fiebre tiene una sensibilidad del 42.4%, una especificidad del 86.4% y un valor predictivo positivo del 73.6%, interpretando esto como que solo un porcentaje muy bajo presentaría fiebre de los pacientes con diagnóstico confirmado debido a la baja sensibilidad del signo clínico, sin embargo, la especificidad puede ser significativa para el grupo de pacientes que no presentan sepsis. Podemos interpretar que la sensibilidad es baja debido a que se describe en la literatura que la fiebre se presenta generalmente en pacientes de término y no en prematuros, siendo este último nuestro mayor número de pacientes con diagnóstico confirmado.

La hipotermia con una frecuencia de presentación baja, en un 30%, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento hipotermia en el 11%, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio ( $p 0.042$ ).

Con una baja sensibilidad la cual se reporta en un 30%, con una especificidad del 89%, con un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 58%. A lo cual interpretamos que la sensibilidad es baja debido a que el recién nacido predominantemente el pre término presenta como característica dificultad para la termorregulación, sin embargo, la especificidad es alta lo que nos indica que, si un paciente no presenta hipotermia, lo más probable es que no esté presentando un cuadro de sepsis aun y cuando el valor predictivo negativo no está elevado.

Las alteraciones del estado neurológico que en este protocolo se agruparon convulsiones, cambios en el nivel de actividad, apnea central, letargia, irritabilidad, como las principales reportadas en la literatura presentaron una frecuencia baja sin, de la muestra de pacientes con sepsis confirmada el 49% presentaron alteración del estado neurológico, a diferencia del grupo que no presento sepsis que únicamente presento en el 40%, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de

estudio. Con una sensibilidad baja la cual se reporta en un 48%, con una especificidad del 59%, con un valor predictivo positivo del 51% y un valor predictivo negativo del 56%, por lo tanto, no cumple con requisitos para ser un marcador competente, esto se supone se debe a que en la etapa neonatal existen diversas patologías o condiciones que podrían causar alguna de las alteraciones neurológicas previamente mencionadas.

Hablando de la frecuencia respiratoria en el neonato, la cual es normal entre el rango de 30-60 rpm, denominándose taquipnea cuando esta incrementa por arriba de 60 respiraciones por minuto, encontramos una frecuencia de presentación de 45% a diferencia del grupo que no presento sepsis que presento en el 65%, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, debido a que en este grupo etario existen múltiples causas de taquipnea a lo cual sería difícil interpretar que todo paciente que la presente este presentando datos clínicos de sepsis. Se reporto una sensibilidad del 45%, con una especificidad del 35%, con un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 41%, lo cual nos habla de que no es un marcador competente para el diagnóstico de sepsis neonatal individualmente.

Se incluyeron dos exámenes de laboratorio, los cuales son de fácil acceso y contamos con ellos en la unidad médica en la que se llevó a cabo este estudio. La proteína C reactiva y la cuenta leucocitaria alterada en la biometría hemática.

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda, es una proteína sintetizada en el hepatocito en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular. La concentración aumenta de 6 a 8 horas posteriores a un proceso infeccioso en los recién nacidos y alcanza su máxima concentración a las 48 horas. La sensibilidad de una determinación de proteína C reactiva es baja al nacimiento, ya que se requiere de la liberación de la IL6 como inductor a su producción.

La proteína C reactiva ha evidenciado utilidad como pruebas de tamizaje por su alto valor predictor negativo. El cual en nuestro estudio se reportó con un 72%, sensibilidad de un 66%, con una especificidad del 78%, con un valor predictivo positivo del 73%. Lo cual nos habla que no es un marcador competente para el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, es importante recalcar que al ser una herramienta de fácil acceso nos puede brindar información importante sobre todo para valoración del a evolución

clínica del paciente, ya que si el proceso detonante del incremento de esta persiste esta se mantendrá en niveles altos y viceversa.

La cuenta leucocitaria, aunque utilizados habitualmente, tienen un bajo valor predictivo positivo y tienen pobre precisión diagnóstica (baja sensibilidad y especificidad) en la sepsis. La neutropenia tiene mejor especificidad que un recuento de neutrófilos elevada, porque pocas enfermedades además de la sepsis disminuyen el recuento de neutrófilos. Los valores pico se alcanzan de 6 a 8 horas después del nacimiento por lo que también sería un factor determinante al momento de la toma de muestra.

La frecuencia que se observó en el grupo de pacientes fue de 46% que presentaron alteración en la cuenta leucocitaria, a diferencia del grupo que no presentó sepsis que presentó dicha alteración en el 14%, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio ( $X^2= 8.720$  p 0.003).

Se reportó una sensibilidad de un 45%, con una especificidad del 86%, con un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 64%. Lo cual nos indica que podría ser un marcador competente para descartar a los pacientes que no tengan sintomatología y la cuenta leucocitaria es encontrada sin alteraciones.

Estudios sugieren que la alteración en la cuenta leucocitaria junto a la PCR son un buen valor diagnóstico, si se presentan datos clínicos acompañantes sugestivos de sepsis. Actualmente la mayoría de los estudios relacionan los valores de estudios de laboratorio con datos clínicos para aumentar la sensibilidad, pero el resultado no ha sido satisfactorio.

Una alteración en la cuenta leucocitaria ya sea leucocitosis, neutropenia o el índice de neutrófilos inmaduros/maduro incrementado tiene buen valor diagnóstico, sin embargo, una mala interpretación sigue siendo común ya que como se observó un gran porcentaje de los pacientes prematuros no presentan comportamientos habituales en la respuesta celular.

## **5.CONCLUSIONES**

En conclusión, se observó que la presencia de taquicardia y de fiebre son los criterios clínicos con mayor valor predictivo. No se observó ningún criterio de laboratorio que tuviera un valor predictivo mayor en este estudio, sin embargo, estudios previos han sugerido que la alteración en la cuenta leucocitaria y la proteína C reactiva pueden tener un buen valor diagnóstico.

La dificultad clínica es que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la mayoría de los signos clínicos son bajo, ya que estos signos pueden estar presentes por otras causas propias de la edad neonatal y no tratarse de sepsis.

Conociendo la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los parámetros estudiados, podemos identificar que la proteína C reactiva y la cuenta leucocitaria son de ayuda al diagnóstico clínico de sepsis neonatal por ser pruebas rápidas y de bajo costo.

Dado a que los signos y síntomas clínicos de la sepsis neonatal son inespecíficos, es importante saber que estos varían según la edad gestacional, la edad de presentación, las comorbilidades asociadas y la gravedad de la infección.

Por lo que la sospecha de sepsis, con la combinación de historia clínica, hallazgos clínicos y de laboratorio, deben proporcionar datos suficientes para el diagnóstico.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. CNDH. Norma oficial mexicana NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. 2016.
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs 2013. 29-43 p.
3. Weinstein JR, Thompson LM, Díaz Artiga A, Bryan JP, Arriaga WE, Omer SB, et al. Determining gestational age and preterm birth in rural Guatemala: A comparison of methods. PLoS ONE. 2018;13(3): e0193666.
4. OMS. Nacimientos prematuros 2018 [cited 2018 febrero]. WHO: [Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>].
5. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos. Rev Mex Pediatr. 2012;79(1):32-9.
6. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL, Moldawer LL. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. Front Pediatr. 2017; 5:14.
7. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection. Am J Perinato. 2013;30(2):105-12
8. Cantey, J., 2019. The Spartacus Problem: Diagnostic Inefficiency of Neonatal Sepsis. *Pediatrics*, 144(5), p.e20192576.
9. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de práctica clínica. México, CENETEC, 2019 (marzo 2020).
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–456
11. Polin RA, St Geme JW III. Neonatal sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1992; 7:25–61.

12. Micah Bhatti, Alison Chu, Joseph R. Hageman, Michael Schreiber, Kenneth Alexander; Future Directions in the Evaluation and Management of Neonatal Sepsis. *Neoreviews* February 2012; 13 (2)
13. Sofie Sommer Hedegaard, Kirsten Wisborg & Anne-Mette Hvas (2015) Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review, *Infectious Diseases*, 47:3, 117-124
14. Pradeep Mally, Jie Xu & Karen D Hendricks-Muñoz (2014) Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments, *Research and Reports in Neonatology*, 4: 157-168
15. Deleon, C., Shattuck, K., & Jain, S. K. (2015). Biomarkers of neonatal sepsis. *NeoReviews*, 16(5)