

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



Universidad de El Salvador

Hacia la libertad por la cultura

INFORME FINAL

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y SEPSIS NEONATAL TEMPRANA:
CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE
ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE
HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE
NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN
BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.**

PRESENTADO POR:

DR. RAMON ALBERTO PAZ TORRES

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

ASESOR METODOLOGICO:

DR. ROLANDO JULIAN

SAN SALVADOR, Junio 2016

INDICE

INDICE.....	2
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
FUNDAMENTO TEÓRICO.....	8
DEFINICIONES.....	9
SEPSIS EN PEDIATRÍA.....	11
FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL.....	15
ETIOLOGÍA.....	21
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	22
PRUEBAS DE LABORATORIO.....	22

PREVENCION.....	31
ENFOQUE DIAGNOSTICO.....	32
TRATAMIENTO.....	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
OBJETIVOS.....	37
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	38
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	39
DISEÑO Y METODOLOGIA.....	39
VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA.....	40
CRITERIOS DE LA INVESTIGACION.....	45

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	46
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	47
RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES.....	59
RECOMENDACIONES.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXOS.....	64

RESUMEN

Título: Caracterización clínica y sepsis neonatal temprana: correlación clínica entre resultados de eritrosedimentación, proteína C reactiva y valores de hemograma con hemocultivos positivos en el servicio de neonatología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de enero 2012 a diciembre 2014

Objetivo: Determinar los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos en la prueba diagnóstica en los pacientes de sepsis neonatal temprana que ingresan al servicio de neonatología del HNNBB.

Diseño: Estudio observacional de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal

Metodología: Se describieron las variables estadísticas de pruebas diagnósticas por separadas para la confirmación de sepsis neonatal, de una muestra de 69 pacientes, prevalencia de sintomatología clínica y distribución de edad y sexo.

Resultados: La población con mayor prevalencia corresponde a la femenina y la edad de consulta es entre el 3 día de vida y el 6° día, son muchas las manifestaciones clínicas siendo la fiebre la de mayor frecuencia. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para diagnóstico de sepsis se alcanza al utilizar PCR. El valor predictivo negativo ante el diagnóstico de sepsis temprana alcanza un 90% con la valoración de los niveles de PCR.

Conclusiones: Existe una diferencia considerada entre la sensibilidad al utilizar la Proteína C Reactiva como marcador indirecto de sepsis de 40%. La población con mayor prevalencia corresponde a la femenina y la edad de consulta es entre el 3 día de vida y el 6° día, son muchas las manifestaciones clínicas siendo la fiebre la de mayor frecuencia.

Recomendaciones: La literatura menciona otros marcadores indirectos de sepsis con mayor valor predictivo como los conteos de bandas, la relación neutrófilos inmaduros y totales, por lo que se recomienda agregar en el estudio séptico del paciente este marcador indirecto.

Palabras claves: Sepsis neonatal, PCR, VES, Neutrófilos, Leucocitos.

INTRODUCCION

La palabra sepsis proviene del griego clásico (σήψις) y se empleaba para la "carne podrida y putrefacta". Encontramos esta palabra en el canto XXIV de la Iliada de Homero, (siglo VIII a.C.)... *"doce días lleva de estar tendido, y ni el cuerpo se pudre, ni lo comen los gusanos que devoran a los hombres muertos en la guerra"*.

En el año 1914 H. Schottmüller pavimentó el camino para una definición moderna de sepsis, señalando que "la sepsis está presente si un foco se ha desarrollado, desde el cual bacterias patogénicas constante o periódicamente invaden el torrente sanguíneo de tal forma que causan síntomas subjetivos y objetivos", dando origen al entendimiento moderno del término sepsis⁶. En 1989 el Dr. R. Bone dio una definición de sepsis que es válida hasta estos días: "una invasión de microorganismos y/o sus toxinas en la sangre junto con la reacción del organismo contra la invasión". ⁽¹⁾

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con esta se introdujeron inicialmente en los adultos, en 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (ACCM-SCCM), y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. En 2001, durante la segunda Conferencia Internacional se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado. En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetro de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales.

Sepsis neonatal se define como un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse el hemocultivo o cultivos de líquido cefalorraquídeo, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta entro de los primeros 28 días de vida.

Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y depende de la definición, región, institución, tiempo, etc. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía. En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30%. En nuestro país se calcula una incidencia de sepsis temprana de 1 a 4 casos por 1000 nacidos vivos. ^(2,3)

El diagnóstico de sepsis neonatal probada es difícil por el alto porcentaje de cultivos negativos, por ello se ha creado el termino de sepsis clínica, basado en los síntomas que se originan de SIRS y las características clínicas del cuadro.

FUNDAMENTO TEORICO

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con esta se introdujeron inicialmente en los adultos, en 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (ACCM-SCCM), y se mencionan por primera vez términos como: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Sepsis Grave, Shock Séptico y Síndrome de Disfunción Multiorgánica. En 2001, durante la segunda conferencia internacional se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado. En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetro de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales, a partir de allí se inicia con actualizaciones y nuevas recomendaciones para el área pediátrica. Las definiciones de sepsis, sepsis grave, choque septicémico y síndromes de disfunción/insuficiencia multiorgánica son similares a las definiciones de adultos pero dependen de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y los valores umbrales de la cifra de leucocitos específicos según la edad ^(3,4)

Cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal anualmente (98% en naciones tercermundistas), la mayoría de ellos por infecciones, prematuros y asfixia; las infecciones neonatales provocan alrededor de 1-6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis. El diagnóstico de infecciones en estancia hospitalaria es entre 33% y 66% de los recién nacidos ingresados en UCIN. ^(4,5)

La incidencia de la infección bacteriana de aparición temprana es variable y varía de uno a cinco por cada 1.000 nacidos vivos; sin embargo, es evidente que la incidencia ha disminuido como resultado de la terapia antibiótica intraparto (Centros para Enfermedades Control y Prevención, 2007, 2009).⁽⁴⁾

La tasa de incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre el 0,6 y el 1,2 % de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40 %. En EE.UU. Se estima una incidencia de sepsis grave en niños de 56 casos por 100 000 con más de 42 mil casos anuales y millones en el mundo entero, la incidencia es máxima en el primer año de vida (516 por 100 000) la mitad de los niños son recién nacidos y la mitad de estos bajo o muy bajo peso al nacer. La mitad de los casos de sepsis grave tienen factores predisponentes (49 %). Las infecciones más comunes son las respiratorias (37 %) y la bacteriemia primaria (25 %). ⁽⁶⁾

Los países en desarrollo reportan una mortalidad neonatal por sepsis tan elevada como del 60 %, en los desarrollados es también alta de 2,2 a 8,6 por cada mil nacidos vivos. Más de un tercio de los recién nacidos que sobreviven tras una meningitis sufren secuelas neurológicas. En nuestro país se calcula una incidencia de sepsis temprana de 1 a 4 casos por 1000 nacidos vivos. ⁽³⁾

Definiciones

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Los microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y/o mucosas del RN llegando al torrente circulatorio tras atravesar esta barrera cutáneo-mucosa, siendo la inmadurez de las defensas del neonato, sobre todo si es un RNMBP, el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de la infección.

Según su mecanismo de transmisión, se deben diferenciar dos tipos fundamentales de sepsis neonatal: las sepsis de transmisión vertical que son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto y las sepsis de transmisión nosocomial que son producidas por microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología (preferentemente en las UCINs neonatales) y que colonizan al niño a través del personal sanitario (manos contaminadas) y/o por el material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado (termómetros, fonendoscopios, sondas, catéteres, electrodos, etc.).

La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3-5 días de vida, por lo que también reciben el nombre de sepsis de inicio precoz, mientras que las sepsis nosocomiales, suelen iniciar los síntomas pasada la primera semana de vida y son denominadas sepsis de inicio tardío. Sin embargo, este criterio cronológico para diferenciar el tipo de sepsis, no está exento de errores, pues hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío que con este criterio no serían consideradas como tales y sepsis nosocomiales de inicio precoz que serían falsamente clasificadas como verticales. Finalmente están las sepsis adquiridas fuera del hospital o sepsis comunitarias, que son muy infrecuentes y que habitualmente aparecen asociadas a otra infección localizada como neumonía, infección urinaria o meningitis.⁽⁷⁾

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL Se producen como consecuencia de la colonización del feto, antes (vía ascendente) o durante el parto, por gérmenes procedentes del tracto genital materno, siendo por tanto la presencia de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante el principal factor de riesgo relacionado con estas infecciones.

Esta colonización genital materna está también relacionada con la aparición de rotura prematura de membranas amnióticas, corioamnionitis y parto prematuro. En mujeres gestantes la detección de gérmenes patógenos en vagina tiene una prevalencia variable que oscila entre el 10-30% en Estados Unidos y el 10-18% en España, y la mejor manera de predecir el estado de colonización vaginal en el momento del parto es el análisis del exudado vagino-rectal en las 5 semanas previas al mismo (entre las 35-37 semanas de gestación). ^(7,4)

Sepsis en pediatría.

La sepsis se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La Sepsis Grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. El choque septicémico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. ^(4,6)

Tras el esfuerzo de distintas sociedades científicas estadounidenses y luego de más de una década de discusión, en el año 1991 se logró una definición de consenso, la cual fue actualizada en el año 2001 al agregar al debate a diversas sociedades científicas europeas.

En ésta se incorporó el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y se definió Sepsis, Sepsis Grave y Choque Séptico. Sin embargo, la definición de estos términos, en la población pediátrica, debe considerar variables clínicas y de laboratorios que son afectadas por los cambios fisiológicos normales que ocurren a distintas edades. ⁽⁶⁾

SIRS: presencia al menos de 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal).

1. Temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<35^{\circ}\text{C}$.
2. Taquicardia $>2\text{DS}$ sobre el valor normal o bradicardia < 100 (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos).
3. Frecuencia respiratoria $>2\text{DS}$ sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo.
4. Leucocitosis o leucopenia según edad o $>10\%$ de formas inmaduras.

Sepsis: SIRS en la presencia de cualquier infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección, son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal $> 38,5^{\circ}$ o $< 35^{\circ}\text{C}$), taquicardia (puede no observarse en pacientes hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.

La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes. ⁽⁶⁾

Sepsis Grave: sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros. (Tabla 1).

Choque séptico: sepsis más disfunción cardiovascular. Ver tabla 1. ⁽⁶⁾

TABLA 1: DEFINICION DE DISFUNCION DE ORGANOS

<p>DISFUNCION CARDIOVASCULAR</p> <p>Tras administración de fluidos isotónicos > 40 ml/kg en 1 hora:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presión arterial < p5 para su edad o PAS < 2SD por debajo de normal para su edad ó 2. Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal ó 3. Dos de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a) <i>Inexplicable acidosis metabólica: déficit de base <5 mEq/L.</i> b) <i>Incremento de Lactato arterial >2 veces por encima del normal.</i> c) <i>Oliguria < 0.5ml/Kg/h.</i> d) <i>Llenado capilar > 5"</i> e) <i>Gradiente de T° central-periferica >3°C.</i>
<p>DISFUNCION RESPIRATORIA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PaO₂/FIO₂ <300, sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas. 2. PaCO₂ >65 mmHg (o 20mmHg sobre la basal) 3. Necesidades de 50% de FIO₂ para SatO₂ >92%.
<p>DISFUNCION NEUROLOGICA</p> <p>Score coma de Glasgow <11 o cambio brusco con descenso de >3 puntos desde un Score basal anormal.</p>
<p>DISFUNCION RENAL.</p> <p>Creatinina sérica >2 veces por encima del límite normal para su edad o el doble de la basal.</p>
<p>DISFUNCION HEPATICA.</p> <p>Bilirrubina total >4 mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad.</p>

Fisiopatología de la sepsis neonatal.

Hay varios sitios a través de los cuales las bacterias pueden entrar e infectar al recién nacido. La vía primaria de entrada parece ser el tracto respiratorio, según lo sugerido por la alta frecuencia de dificultad respiratoria aguda y neumonía, que se producen en los lactantes con enfermedad de inicio temprano. Se sugiere la entrada a través de la placenta en algunos casos por la presentación de bacteriemia de alto grado y de sepsis grave clínicamente en el momento del nacimiento, en presencia de membranas intactas en los bebés nacidos por cesárea. Los eventos maternos primarios en esta secuencia, lo que conlleva a la infección del feto y recién nacido, es la colonización del tracto genital materno con organismos como estreptococos del grupo B. Las bacterias que residen en el cuello uterino, la vagina o el recto pueden ascender en la cavidad amniótica a través de membranas intactas o no, y llevar a corioamnionitis.

Las bacterias pueden inicialmente extenderse en el espacio coriodecidual y puede ocasionalmente atravesar las membranas corioamnióticas intactas. Aunque los organismos recuperados de la membrana amniótica en la madre suelen ser poli microbianos e incluyen organismos tales como la EGB, enterococos del grupo D, bacterias aeróbicas gramnegativas, y anaerobios tales como *Bacteroides* spp. En ocasiones agentes como micoplasmas se aíslan en genitales de mujeres, así como *Chlamydia*, el papel patogénico exacto no está claro. *Ureaplasma* spp., y *Chlamydia* spp., pueden ser aislado de las vías respiratorias de los bebés después del nacimiento; pero éstos dos más *Mycoplasma hominis*, no están asociados con el síndrome de sepsis. Muchos microorganismos recuperados de la cavidad amniótica pueden inducir trabajo de parto prematuro espontáneo y ruptura prematura de membranas, posiblemente, los mecanismos exactos por los que esto puede ocurrir son discutibles.

La corioamnionitis clínica o subclínica puede incitar a una respuesta inflamatoria marcada con la liberación de citoquinas que pueden contribuir a la aparición de parto prematuro y ruptura prematura de membranas. Otros factores de riesgo para infección intraamniótica clínica incluyen la edad, el trabajo de parto prolongado, la ruptura prolongada de las membranas (≥ 18 horas), monitoreo fetal interno del cuero cabelludo, la presencia de las infecciones del tracto urinario, y una historia de vaginosis bacteriana. A pesar de las propiedades antibacterianas inherentes en el líquido amniótico, éstos pueden no ser suficiente para superar un gran inóculo bacteriano, debido a la rápida multiplicación de las bacterias durante un trabajo de parto prolongado o la ausencia y el tipo específico de anticuerpos de la madre para diversos patógenos.⁽⁶⁾

Los bebés que inmediatamente muestran signos de dificultad respiratoria después del nacimiento, sin duda, tendrá inicio de infección antes o durante el parto. Particularmente con hipoxia en el útero, el bebé puede jadear y respirar líquido amniótico contaminado, lo que lleva a la neumonía, bacteremia, sepsis, y un síndrome de respuesta sistémica grave.

Los bebés que presentan estos signos al nacer o dentro de un corto tiempo después del nacimiento tienen las mayores tasas de mortalidad. Los bebés que tienen un período asintomático inicial después del nacimiento pueden presentar síntomas gradualmente a medida que los organismos se multiplican en el pulmón y en la sangre. Un ejemplo de otro sitio de entrada es la lesión del cuero cabelludo causado por un dispositivo de monitoreo, que se contamina en el entorno de líquido amniótico infectado con el GBS. Un general mecanismo para bacteriemia continua es la ausencia de suficientes defensas del huésped, locales y sistémicas, tales como adecuados niveles de complemento o la inmunidad de tipo específica contra el microorganismo invasor.^(6,7)

Respuesta inflamatoria

El inicio de la sepsis bacteriana ocurre cuando los componentes microbianos (lipopolisacáridos, glicolípidos, superantígenos, flagelina y DNA bacteriano, entre otros) son reconocidos por moléculas de reconocimiento (receptores) celulares o solubles, tales como CD14 o receptores *Toll-like*, cuya activación induce la transcripción de genes para una respuesta inflamatoria e inmune, a menudo vía mecanismos mediados por el factor nuclear Kappa-b, resultando en la liberación de mediadores endógenos como quimiocinas y citoquinas.

Las citoquinas, péptidos con propiedades pro y antiinflamatorias, son una de las más conocidas y estudiadas, y están asociadas con el desarrollo de disfunción orgánica en la sepsis. Estas regulan muchos procesos inflamatorios, pudiendo causar daño tisular directo si se presentan en concentraciones elevadas. Una característica particular es que poseen redundancia funcional, lo que permite que la pérdida de función o ausencia de ellas, sea reemplazada por otra con igual efecto biológico. Dos de las primeras citoquinas involucradas en la sepsis son el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Ambas citoquinas son sinérgicas y comparten algunos efectos biológicos. Estas citoquinas inflamatorias estimulan la producción de otras citoquinas, tanto inflamatorias (IL-6, IL-8 e interferón) como antiinflamatorias (receptor soluble de TNF, antagonista del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10); asimismo, estimulan la producción de óxido nítrico (NO) lo que contribuye a la vasodilatación; aumentan la expresión de moléculas de adhesión derivadas del endotelio lo que favorece el rodamiento leucocitario, incrementan las moléculas de adhesión intercelular y vascular facilitando de este modo la adhesión y diapédesis leucocitaria al sitio de infección e inducen a un estado protrombótico y antifibrinolítico, el cual es característico de la sepsis.

Esta serie de cambios permite controlar la infección, generando simultáneamente, bajo condiciones fisiológicas, una respuesta antiinflamatoria que modula la inflamación y restaura la homeostasis.

En diversos estudios se ha demostrado la correlación existente entre los niveles de TNF y el pronóstico del paciente, como también se ha evidenciado, en modelos experimentales de infección, que bloquear sus efectos con anticuerpos anti TNF, prevenía el desarrollo de complicaciones y mejoraba el pronóstico.⁽²⁾

En el choque séptico esta respuesta inflamatoria es patológicamente excesiva, resultando en daño endotelial con un aumento de la permeabilidad vascular, depresión miocárdica y colapso cardiovascular lo que finalmente puede culminar en falla orgánica múltiple y muerte del paciente. No obstante, la mirada "proinflamatoria" para el desarrollo de la sepsis ha sido debatida, ya que en las últimas décadas, múltiples estudios donde se han utilizado diversos agentes bloqueadores de la cascada inflamatoria (tratamiento anti-inflamatorio) han fallado constantemente en mostrar efectividad en la sobrevida del paciente, lo que ha llevado a cuestionarse si la mortalidad observada en la sepsis resulta de una inflamación no controlada o más bien, por un desarrollo excesivo de los mecanismos de inmunosupresión.⁽³⁾

Choque e hipoxia celular

El *choque* es una condición de naturaleza aguda, sindrómica y patológica, donde existe un insuficiente entrega de oxígeno (*oxygen delivery*, DO_2) para cumplir las necesidades metabólicas tisulares, ocasionando un desbalance entre aporte y demanda.

Esta definición es operativa, presentando el inconveniente derivado de la coexistencia de territorios con una buena relación entre perfusión y demanda de oxígeno, con otros donde no lo es, originada por los problemas de distribución del flujo sanguíneo en el choque séptico.

Su principal característica patogénica es el *shunt* en el transporte de oxígeno a los tejidos, ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles lo cual resulta en hipoxia regional.

En la actualidad podemos agrupar en tres los mecanismos que ocasionan hipoxia celular: a) falla macrocirculatoria: Se evalúa en la práctica clínica mediante marcadores indirectos del flujo sanguíneo como son presión arterial media (PAM), gasto cardíaco (GC) y saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂); b) falla microcirculatoria: se manifiesta por una distribución anómala de flujo, con exclusión de arteriolas y capilares (*shunt*). Se puede presentar en forma independiente del estado macrocirculatorio, siendo descrita frecuentemente como causa de hipoxia celular a pesar de la normalización de los parámetros hemodinámicos. Esto reafirma la poca validez de las metas exclusivamente hidráulicas (PAM, presión venosa central) en la reanimación del paciente séptico. c) falla mitocondrial o hipoxia citopática: se produce por desacoplamiento de los sistemas de producción energética celular (fosforilación oxidativa).

Si su rol es patogénico o adaptativo es aún controversial. Sin embargo, últimamente, se ha propuesto que la disfunción mitocondrial es la alteración central en el desarrollo de disfunción orgánica. ^(3,8)

Disfunción mitocondrial

En los pacientes con sepsis, en ausencia de muerte celular, a pesar de incrementar la pO₂ a los tejidos, el consumo de oxígeno (VO₂) persiste bajo, lo cual apoya la hipótesis de que el oxígeno en la sepsis está disponible pero no es utilizado. Numerosos mecanismos están involucrados en esta disfunción a nivel mitocondrial e incluyen: inhibición o daño directo de las mitocondrias por mediadores inflamatorios (principalmente NO y sus metabolitos) y por depleción de los sistemas de defensa antioxidantes tales como glutatión; cambios en la actividad hormonal, la cual aún no está dilucidada, pero aparentemente juega un rol importante en esta disfunción; y la regulación de proteínas en que existe una "*down-regulation*" de los genes que codifican proteínas mitocondriales, esenciales en la cadena respiratoria y de la piruvato deshidrogenasa, lo cual llevaría a una disminución en la producción de energía.⁽³⁾

Hibernación celular como causa de falla orgánica múltiple

El suministro insuficiente de oxígeno ocasiona hipoxia tisular, mientras que la utilización alterada de éste lleva a disoxia tisular. Ambos mecanismos generan una reducción en la producción de ATP intracelular, provocando no sólo disfunción celular de órganos específicos, sino que también pérdida en la integridad celular, ya que la mantención de la estructura celular es dependiente de energía. Por lo tanto, una significativa falta de ATP dará lugar a disfunción de las células y finalmente muerte celular.

Se podría suponer que la falla orgánica es consecuencia de una extensa muerte celular que afecta a órganos y tejidos, sin embargo, estudios *post-mortem* han revelado discordancia entre los hallazgos histológicos y el grado de disfunción orgánica observada en pacientes sépticos.

La muerte celular en corazón, riñones, hígado y pulmón fue mucho menor y no reflejaba la gravedad de la falla orgánica.

Esto puede ser explicado porque la célula para disminuir el gasto total de ATP, sólo lo utiliza en procesos celulares esenciales, por lo que a pesar de una producción disminuida de éste, mantiene un balance de ATP positivo. Este estado de "animación suspendida" es análogo a la estivación e hibernación observada en algunas células animales. Aunque este es un nuevo concepto de disfunción multiorgánica, está bien establecido como una estrategia protectora en los cardiomiocitos durante la cardiopatía isquémica y la hipoperfusión persistente. Así, la falla multiorgánica, puede ser vista potencialmente como una respuesta adaptativa y protectora que ayudaría a prevenir la muerte celular.

Una vez que la infección es controlada, se restaura la homeostasis y la producción de ATP. ⁽³⁾

Etiología.

Las bacterias responsables de la aparición temprana de la sepsis neonatal han cambiado drásticamente con el tiempo. Existen diferencias regionales en los organismos comúnmente responsables de sepsis de aparición temprana. Los agentes más comúnmente implicados son estreptococos del grupo B, E. coli, y L. monocitogenes. Además de los organismos mencionados anteriormente, otros patógenos bacterianos asociados con bacteremia o sepsis en recién nacidos son

Enterococcus spp., grupo viridans Streptococcus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Haemophilus Influenzae (tipificable y no tipificable), S. aureus, Streptococcus pneumoniae, grupo A estreptococos y otros estreptococos beta-hemolítico, y coagulasa-negativos estafilococos. ^(7,6,9)

Manifestaciones clínicas.

Existe una gran variedad de presentaciones clínicas de neonatos con sepsis bacteriana, la mayoría de infantes presentan distress respiratorio en las primeras 12 horas de vida, que sugiere la infección con neumonía o bacteremia ocurre cerca del momento del parto o durante el periodo posnatal inmediato.

Los pacientes con hipoxia en útero pueden tragar, aspirar líquido amniótico contaminado que conllevaría a la aparición de sepsis temprana.

Los signos de infección de inicio precoz pueden ser sutiles, con taquipnea o puede ser más manifiesta con gruñidos, retracciones subcostal e intercostal, los signos pueden ser relativamente inespecíficos, como la mala alimentación y el aumento de la somnolencia, que pueden ser pasados por alto, hipertermia o hipotermia, dificultad respiratoria, apnea, cianosis, ictericia, hepatomegalia, distensión abdominal, alteraciones de alimentación y estado neurológico anormal. ⁽⁶⁾

PRUEBAS DE LABORATORIO

Hay muchas pruebas de laboratorio que han sido evaluadas para los lactantes con posible sepsis, y los resultados deben interpretarse con cautela como la evaluación de la sensibilidad y especificidad de una prueba en particular, así su positividad y negatividad.

La sensibilidad de una prueba se define como la proporción de individuos con probada o probable sepsis en los que el resultado es anormal; la especificidad es la proporción de lactantes sanos no infectados en los que el resultado es normal.

Idealmente, una prueba tendría una alta sensibilidad y una alta especificidad, pero esto rara vez es alcanzable.

La alta sensibilidad es la característica más deseable cuando se trata de enfermedades graves tratables como la sepsis neonatal. Debido a que la sepsis es generalmente tratada con agentes antibióticos que tienen una baja toxicidad, las pruebas de diagnóstico no necesita tener una alta especificidad, pero debe tener una alta sensibilidad, lo que permitirá ser excluido el diagnóstico de sepsis. Un valor predictivo positivo es la probabilidad que un bebé con un resultado anormal de laboratorio este infectado; un valor predictivo negativo es la probabilidad que un paciente con un resultado normal o negativo esté libre de infección. Cuanto más sensible la prueba, mayor es su valor predictivo negativo; para una prueba más específica, mayor es su valor predictivo positivo. ⁽⁶⁾

Cultivos microbiológicos

Anteriormente, los cultivos de zonas corporales superficiales en el recién nacido (conducto auditivo externo, aspirado gástrico, ombligo, y nasofaringe) se utilizaron para identificar patógenos bacterianos cuando los resultados más específicos de cultivos de sangre eran negativos. La mayoría de los centros ya no utilizan cultivos de superficie para tomar decisiones clínicas en relación con el inicio o la interrupción de la terapia con antibióticos, ya que los cultivos superficiales tienen un valor limitado en la predicción de la etiología de sepsis bacteriana en los recién nacidos.

El examen de aspirados gástricos con Tinción de Gram como un mecanismo de selección también ha perdido valor, como tiene el examen de los polimorfonucleados.

Aunque la presencia de aumento del número de polimorfonucleados puede representar amnionitis y una respuesta inflamatoria, estas células pueden reflejar un origen materno y no tienen ninguna especificidad en la predicción bacteriana sepsis para los bebés.⁽⁶⁾

Hemocultivos.

El estándar de oro para la detección de bacteriemia en el recién nacido con sospecha de sepsis es un hemocultivo positivo. Otra variable que influye en la sensibilidad de la detección de la bacteriemia es el volumen de sangre obtenida y colocado en los frascos de cultivo. Lo ideal es de 1 a 3 ml de sangre de los niños deben ser obtenidos, pero esto no siempre es posible en niños muy pequeños. La mayoría de los hemocultivos positivos son detectados en 24 a 48 horas utilizando la nueva tecnología.

Sin embargo, el uso de antibióticos intraparto para la profilaxis en las madres, ya sea con colonización o sospecha de coreoamnionitis a cuenta de cualquier causa puede reducir la capacidad de detectar la bacteriemia en los lactantes recién nacidos. En un recién nacido a término asintomático en el inicio de la terapia con antibióticos, puede ser razonable detener la administración de antibióticos si los hemocultivos siguen siendo negativas después de 48 horas.

Sin embargo, la decisión de suspender tratamiento con antibióticos debe incluir la evaluación de resultados de otras pruebas de laboratorio utilizados para sepsis, y no debe depender exclusivamente de un hemocultivo negativo. ⁽⁶⁾

Urocultivo.

La frecuencia de los cultivos de orina positivos en los lactantes con sepsis de aparición temprana es relativamente bajo, y es raro encontrar bacteriuria en lactantes con los resultados del cultivo de sangre negativo. Los bebés con sepsis de aparición tardía tienden a tener una mayor tasa de urocultivos positivos. La profilaxis generalizada con antibióticos intraparto en la madre, pueden los cultivos de orina positivos ser oscurecido a causa de la excreción de los antibióticos en la orina de los recién nacidos. Cuando se encuentra pielonefritis en el recién nacido, es probable que representa la siembra metastásica del riñón durante un brote de bacteriemia. En las primeras 72 horas de vida, debido a que el rendimiento de los cultivos de orina es baja, no es por lo general recomendada para obtener estos especímenes. Sin embargo, en el recién nacido de mayor edad, una muestra de orina recogida por un una técnica aséptica (catéter urinario o de la aspiración de vejiga suprapúbica) es una parte importante del estudio diagnóstico de sepsis. ⁽⁶⁾

Líquido cefalorraquídeo

Las punciones lumbares se difieren en lactantes con cualquier inestabilidad o con trastornos de la coagulación. El estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis es el análisis del líquido cefalorraquídeo, incluyendo el recuento de glóbulos blancos, los niveles de glucosa y proteínas, tinción de Gram y cultivo.

La interpretación del conteo celular del líquido cefalorraquídeo en el recién nacido pueden ser difíciles. Durante la primera semana de vida, el recuento de leucocitos de líquido cefalorraquídeo disminuye lentamente en recién nacidos a término, pero permanece siendo alto o incluso aumentar en los bebés prematuros.

No hay ningún cambio en los recuentos de leucocitos de líquido cefalorraquídeo o contenido de proteínas con la edad gestacional, pero hay una significativa disminución con la edad postnatal.

Los recuentos de células de líquido cefalorraquídeo, proteínas, y las concentraciones de glucosa desde bebés saludables pueden solaparse con los de los lactantes con meningitis, y de 1% a 10% de los bebés con meningitis probadas tienen resultados normales en un análisis del líquido cefalorraquídeo. Finalmente, aproximadamente 30% de todos los niños con resultados positivos de cultivos de líquido cefalorraquídeo para bacterias tienen resultados de hemocultivos negativos. ⁽⁶⁾

Recuento de glóbulos blancos e índices de neutrófilos

El recuento normal de glóbulos blancos (WBC) van desde 9000 a 30.000 células / mm³ en el momento del nacimiento, y las diferencias en el sitio de muestreo pueden afectar estos valores. El recuento absoluto de neutrófilos, el recuento absoluto de neutrófilos inmaduros en banda, y la proporción de neutrófilos inmaduros a los neutrófilos totales (I / T) se consideran más útiles que el recuento total de leucocitos en el diagnóstico de la sepsis neonatal.

El límite inferior o recuento total de neutrófilos se eleva a 7.200 células / mm³ por 12 horas de edad y, a continuación disminuye a aproximadamente 1.720 células / mm³ en 72 horas de edad.

El recuento total de bandas en el periodo postnatal también sufre cambios similares, con valores máximos de 1.400 células / mm³ a las 12 horas de edad, y luego disminuye.

En contraste, la relación I / T es máximo en el nacimiento y luego disminuye a un valor de 0,12 más allá de 72 horas de edad. Sin embargo, en los niños de MBPN existe un rango mayor de referencia para el conteo total de neutrófilos.

No existen diferencias significativas en la relación I / T o el recuento absoluto de neutrófilos inmaduro en niños de MBPN. Existe una considerable superposición de los valores de corte de los neutrófilos totales, el recuento total de bandas, y la relación I / T entre los recién nacidos sanos e infectados. Hay una serie de condiciones clínicas que afectan al recuento total de neutrófilos. Llanto prolongado, síndrome de aspiración de meconio, fiebre materna, y la asfixia todos están asociados con un aumento en el recuento total de neutrófilos, y puede haber un aumento en el recuento total de formas inmaduras, así como un aumento de la relación I / T. La hipertensión materna se asocia con una disminución de los neutrófilos totales. ⁽⁶⁾

En aproximadamente dos tercios de los recién nacidos con sepsis, el recuento total de neutrófilos es anormal. La neutropenia es el mejor predictor de sepsis, mientras que la neutrofilia no se correlaciona bien. El recuento absoluto de neutrófilos en banda no es un marcador sensible de sepsis pero tiene un buen valor predictivo y especificidad. La relación I / T se considera que tiene la mejor sensibilidad de todos los índices de neutrófilos. ⁽⁶⁾

El recuento absoluto de neutrófilos puede calcularse a partir de una rutina de conteo sanguíneo completo (CBC) multiplicando el recuento de glóbulos blancos (/ l) con la suma de los porcentajes de neutrófilos segmentados y de la banda en el recuento diferencial. El valor de neutrófilos totales a continuación, se puede interpretar por comparación con uno de varios rangos de referencia disponibles.

Los primeros rangos de referencia para concentraciones de neutrófilos en sangre fueron publicadas por Manroe et al., que compiló los recuentos de sangre de 434 neonatos nacidos a $38,9 \pm 2,4$ semanas de gestación. Demostraron que el recuento de neutrófilos alcanzaron un máximo de 12-24 horas con límites de confianza del 95% de 7,800-14,500 / L y luego se estabilizó en un valor más bajo de 1.750 a las 72 horas de vida. Estos valores de referencia fueron útiles para recién nacidos a término, pero fueron algo limitadas para los recién nacidos prematuros. El mismo grupo (Mouzinho et al.) Compila un nuevo conjunto de valores de neutrófilos totales utilizando conteos de leucocitos procedentes de 63 neonatos nacidos a $29,9 \pm 2,3$ semanas de gestación. Este conjunto de datos más reciente se comparó con los gráficos Manroe pero mostró una mayor variación en el extremo inferior de los rangos de referencia.

Schmutz et al., recientemente compilado rangos de referencia para neutrófilos, usó de un gran conjunto de datos de 30,354 conteos de leucocitos de neonatos nacidos a las 23-42 semanas de gestación. En el intervalo entre 72 y 240 horas después del nacimiento, el conteo de neutrofilos osciló entre 2700-13,000 / l (5^o-95^o percentil) para los lactantes > 36 semanas de gestación, entre 1000-12,500 / l en 28-36 semanas, y 1300-15,300 / l a <28 semanas de gestación. Los límites superiores de neutrofilos en este estudio fueron superiores a los de los rangos reportados en los estudios Manroe y Mouzinho, posiblemente, el efecto de la altitud en la que se encuentran los centros participantes. ⁽⁶⁾

La eritrosedimentación, también conocida como velocidad de sedimentación globular (VSG), después del hemograma es la segunda prueba hematológica más solicitada al laboratorio. Se ha utilizado en el diagnóstico, clasificación y manejo de enfermedades, prueba de tamizaje, con el desarrollo tecnológico de las últimas décadas y la disponibilidad de pruebas de mayor sensibilidad y

especificidad, la eritrosedimentación ha perdido utilidad clínica dando paso a los reactantes de fase aguda, en particular a la PCR en enfermedades infecciosas e inflamatorias. La velocidad de sedimentación es una prueba barata y sencilla que con frecuencia se pide en la práctica clínica.

Todo proceso inflamatorio en fase de actividad determina un incremento de la concentración en el plasma de diversas proteínas que, en conjunto, se conocen como proteínas reactivas o reactantes de fase aguda.

La presencia de dichas proteínas en el plasma durante los episodios de inflamación provoca un cambio en la carga de la superficie de los hematíes que tienden a sedimentar con mayor rapidez. La VSG es, por tanto, un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda. La proteína que más contribuye al aumento de la VSG es el fibrinógeno (en un 55%), seguido de la alfa-2 macroglobulina, inmunoglobulinas y albúmina.

Los valores normales varían con la edad, tomando según la literatura menor de 15 mm. . En condiciones patológicas el aumento de proteínas plasmáticas sobretodo IgM propios de procesos agudos, enfermedades reumáticas y la presencia de otras proteínas determinan un aumento de la hemaglutinación y por tanto aumento de la VSG. ⁽⁶⁾

Los recuentos de plaquetas

Aproximadamente 25% a 30% de los lactantes presentan trombocitopenia en el momento del diagnóstico de la sepsis, y esta frecuencia aumenta durante el curso de la infección. La acelerada destrucción de plaquetas y posiblemente la producción deprimida causada por productos bacterianos en la médula ósea son los mecanismos subyacentes para la trombocitopenia en recién nacidos

infectados. La coagulación intravascular diseminada también puede verse en algunos niños con sepsis grave. ⁽⁶⁾

Reactantes de fase aguda y velocidad de eritrosedimentación globular.

Algunos reactantes de fase aguda se han estudiado para ayudar a identificar a los niños con sepsis probable. La mayoría de marcadores bioquímicos actualmente en uso se derivan de los componentes del complejo de respuesta inflamatoria a un patógeno invasor. Estos marcadores se han estudiado durante los pasados 20 años y siguen siendo objeto de investigación. Se sabe que algunas citoquinas pro inflamatorias se elevan rápidamente dentro de 1 a 4 horas después de un estímulo invasor, la Proteína C-reactiva (PCR) se eleva a una máximo en 12 a 24 horas, y la procalcitonina (PCT) se eleva a las 4 horas, y presenta valores máximos a las 6 horas, y mesetas de 8 a 24 horas después de un estímulo inmunológico. La PCR es inducida por citoquinas proinflamatorias.

Entre los marcadores tempranos que se han estudiado están los mediadores proinflamatorios, tales como IL-1 β , IL-6, la quimiocina IL-8, TNF- α , y el interferón gamma; estas defensas del huésped se activan contra agentes infecciosos bacterianos y otros, mientras que los mediadores antiinflamatoria tales como IL-4, IL-10, y la transformación del factor de crecimiento β 1 (TGF- β 1) son importantes en la regulación y limitar la respuesta inflamatoria, por lo tanto son importantes para la prevención de una reacción excesiva que podría conducir a daños en los órganos y muerte de las células. ^(6,10)

La PCR es probablemente el reactante de fase aguda más estudiado en la sepsis neonatal. El monitoreo de los niveles de PCR ha sido ampliamente promulgado como una manera de diagnosticar la infección neonatal y para ajustar la duración del tratamiento antibiótico en los lactantes con sepsis comprobada.

Dependiendo del laboratorio, un valor PCR de 1 a 8 mg / dL se considera el límite superior; es importante conocer los diferentes puntos de corte en el laboratorio de apoyo de cada unidad neonatal.

Teóricamente, los resultados pueden estar disponibles dentro de 30 minutos. La PCR es producida por el hígado en respuesta a la estimulación por la citoquina proinflamatoria IL-6, que es producida por tanto las células T y B. La exposición del huésped a productos bacterianos produce un aumento notable y rápido de las concentraciones de IL-6, siendo esta un marcador potencialmente más útil que la proteína C reactiva. Durante la fase activa de la infección.⁽¹¹⁾

En un estudio reciente, la PCR de alta sensibilidad (PCR-hs) ha demostrado proporcionar una mayor sensibilidad para la detección de infección neonatal (Edgar et al, 2010). No todos los laboratorios de diagnóstico pueden proporcionar hsPCR en una manera oportuna. Además, el punto de corte óptimo de niveles de PCR y PCR-hs es discutible.⁽⁶⁾

Hay muchos estudios de procalcitonina en la literatura, y la mayoría ha llegado a la conclusión de que la procalcitonina es superior en el diagnóstico que la PCR en sepsis neonatal temprana. PCT es el precursor de la calcitonina, normalmente sintetizada en las células C de la glándula tiroides. La PCT es inducida por la inflamación sistémica y sepsis bacteriana y es producido por células tales como hepatocitos, nefronas, y monocitos.

La función fisiológica de PCT es desconocido. En las infecciones bacterianas, las concentraciones de PCT en plasma aumentan 0,001 a 0,01 ng / ml, a valores que van de 1 a 1000 ng / ml, las concentraciones de PCT aumentan mucho más rápido que PCR (de 6 a 8 horas frente a 48 horas para los niveles máximos).

En recién nacidos sanos, las concentraciones plasmáticas de PCT aumentan gradualmente después del nacimiento, alcanzando niveles máximos aproximadamente a las 24 horas de edad (rango: 0,1 a 20 ng / ml) y después disminuir a valores normales menos de 0,5 ng / ml en un 48 a 72 horas de edad.

Diversos estudios sobre el uso de PCT como marcador de neonatal sepsis han arrojado resultados contradictorios con respecto a su aplicación a la toma de decisiones clínicas, tanto para el diagnóstico y el ajuste de la longitud de la terapia antibiótica.

Sin embargo, actualmente hay pocas instituciones o unidades de cuidados intensivos que están aplicando PCT como medición regular para el diagnóstico o para el ajuste de la longitud de terapia con antibióticos. Se necesitan estudios más amplios para determinar el verdadero valor de PCT en el diagnóstico y la terapia. ⁽⁶⁾

PREVENCIÓN

Profilaxis con antibióticos intraparto.

Existen diversas guías para la aplicación de profilaxis con antibióticos en madres con factores de riesgo, por ejemplo portadoras de estreptococos del grupo B, así como reportes de patógenos resistentes a la antibioticoterapia empírica inicial, relacionando estos con cuadros graves de sepsis. Sin embargo el uso se considera reservado a criterio medico e institucional.

Gestión intraparto.

La estrategia universal de cribado recomendado por el CDC para estreptococcus del grupo B se realiza en la gestación de 35 a 37 semanas. Se recomienda la terapia con antibióticos para madres con antecedente de hijos con infección grave por estreptococcus del grupo B, un resultado del cultivo positivo a SGB durante el embarazo, estado desconocido, y cualquiera de las siguientes características: parto antes de 37 semanas de gestación, ruptura de membranas mayor que 18 horas, temperatura durante el parto de 38 ° C o más, y la bacteriuria por EGB durante el embarazo. ⁽⁶⁾

ENFOQUE DIAGNÓSTICO PARA NEONATOS CON SOSPECHA DE SEPSIS

Obviamente, todos los recién nacidos sintomáticos deben ser cuidadosamente evaluados ante la posibilidad de sepsis bacteriana y tratados con antibióticos si es necesario. Aunque la presencia de diversos factores de riesgo debería aumentar la sospecha de la sepsis, la ausencia de factores de riesgo en un infante sintomático no puede ser desestimada. Algunos niños presentan signos anormales transitorios como taquipnea antes de la adaptación a la vida extrauterina, sin embargo cualquier bebé que tenga otros hallazgos o sigue siendo sintomático posterior a 6 horas de vida con solo un hallazgo debe tener la sospecha clínica de sepsis, la evaluación se realiza con un hemograma completo y diferenciado, un cultivo de sangre, y según proceda, una punción lumbar y una radiografía de tórax; el uso de antibióticos se puede detener cuando los hallazgos físicos son normales, la sospecha clínica de sepsis es baja, y la proyección resultados para la sepsis, incluyendo el cultivo de sangre, permanecen negativa.

Si el resultado del hemocultivo es positivo, los hallazgos anormales del resultado de la punción lumbar o hay signos clínicos de sepsis entonces el bebé debe ser tratado con un adecuado esquema de antibióticos. Los factores de riesgo como antecedente de corioamnionitis, profilaxis materna incompleta de SGB o tamizaje positivo incluye una realización de evaluación obligada ante sepsis neonatal. Si el recuento de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos, y la relación I / T son todos normal, entonces el niño se observa por lo general en el hospital y se da el alta en aproximadamente 48 horas. Si las pruebas son anormales, se inicia tratamiento para sepsis neonatal.

Recientes publicaciones del CDC y la Academia Americana de Pediatría han recomendado para la prevención de sepsis neonatal temprana por SGB un enfoque ligeramente diferente a la gestión del niño asintomático en riesgo. Si hay signos de sepsis en el recién nacido se recomienda a continuación, un estudio diagnóstico de sepsis completo y terapia con antibióticos. Si hay corioamnionitis materna, se recomienda la evaluación para sepsis limitado y antibióticos. Para los bebés cuyas madres recibieron más de 4 horas de la terapia antibiótica, se recomienda que el niño sea observado en el hospital durante aproximadamente 48 horas. Los bebés cuyas madres no recibieron más de 4 horas de la profilaxis antibiótica, es recomendado una observación por 48 horas en el hospital. Si el bebé es de gestación inferior a 37 semanas, o la duración de la rotura de las membranas es mayor o igual a 18 horas, se recomienda una observación en el hospital y evaluación limitada durante aproximadamente 48 horas. ^(6,7)

TRATAMIENTO

Terapia antimicrobiana.

La elección de la administración de antibióticos para un bebé con sospecha de sepsis de aparición temprana depende de la incidencia de patógenos bacterianos y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos para los microorganismos que causan la enfermedad de inicio temprano en una región geográfica particular. Cualquier decisión de suspender la terapia antimicrobiana debe basarse en el nivel de sospecha de sepsis en el tiempo de tratamiento se inició, los resultados de los cultivos, los resultados de las pruebas de laboratorio y la clínica comportamiento y el curso de la infantil. Si se sospecha altamente sepsis en un bebé, los antibióticos deben ser considerados para un curso completo incluso si los resultados de los cultivos son negativos. La terapia empírica para la sepsis de aparición temprana consiste generalmente de combinaciones de antibióticos eficaces contra grampositivos (Por ejemplo, GBS, *L. monocytogenes*) y gram-negativo patógenos (por ejemplo, *E. coli*). Los dos más comúnmente utilizado combinaciones son la ampicilina con un aminoglucósido, generalmente gentamicina, y ampicilina, además de cefalosporinas de tercera generación, por lo general cefotaxima. La cefotaxima tiene una toxicidad mínima y es bien tolerado por recién nacido los lactantes. Sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación, así como la vancomicina, un antibiótico glicopéptido, han sido asociadas con el desarrollo de resistencia de enterococos a la vancomicina y en el caso de las cefalosporinas con la inducción de la producción de diversas β -lactamasas, incluyendo la producción de β -lactamasas de espectro extendido. Estas últimas bacterias son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos y con frecuencia son resistentes a otros antibióticos, pero no a meropenem.

Otra desventaja de las cefalosporinas es la falta de efectividad contra los enterococos o *L. monocytogenes*. *L. monocytogenes* es usualmente tratada con ampicilina y un aminoglucósido hasta que el resultado del hemocultivo es negativo y el bebé ha mostrado una buena evolución clínica. En los recién nacidos con bacteriemia y sepsis causada por SGB la gentamicina se combina frecuentemente con ampicilina aunque no hay datos que sugieran que la adición de la aminoglucósido mejora el resultado. Sin embargo, es una práctica común el uso de la combinación de estos dos medicamentos durante los primeros días de la terapia y luego continúen el curso completo de la terapia con ampicilina.

Cuando la probabilidad de infección es muy baja la terapia con antibiótico debe interrumpirse. En algunos centros que cuentan con tecnología moderna, se puede interrumpir el tratamiento en 48 horas cuando el resultado de hemocultivos sea negativo. Los niños con bacteriemia probada, pero sin meningitis, se tratan comúnmente durante 7 a 10 días. El uso de antibióticos con nefrotoxicidad (es decir, los aminoglucósidos) deben ser monitoreados utilizando los niveles de fármacos adecuados. ⁽⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal temprana representa una morbilidad y mortalidad importante en todo centro pediátrico. En nuestro medio, la sospecha de sepsis se basa en signos clínicos, antecedentes perinatales y se apoya en pruebas directas como indirectas de laboratorio, el criterio de ingreso en nuestro hospital está influenciado por múltiples factores, siendo entre estos la capacidad instalada y los casos seleccionados a un criterio médico en particular.

El gran avance ha sido el concepto de aplicar paquetes de medidas (diagnósticas y terapéuticas) en función del tiempo de evolución; por esta razón se intentó obtener la correlación clínica entre pacientes con signos o síntomas de infección que ameritan ingreso hospitalario y la valoración diagnóstica con pruebas indirectas de sepsis, comparando esos resultados con el aislamiento de agentes bacterianos identificados en hemocultivos.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos en las pruebas diagnósticas en los pacientes de sepsis neonatal temprana que ingresan al servicio de neonatología del HNNBB.

OBJETIVO ESPECIFICO.

1. Describir el comportamiento de las variables, Velocidad de eritrosedimentación, PCR, Leucocitos y Neutrofilos, el género y hemocultivos como valores diagnósticos para sepsis neonatal.
2. Identificar la prueba con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para confirmar sepsis neonatal.
3. Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes en sepsis neonatal.

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas diagnósticas y las manifestaciones clínicas en los pacientes con sepsis neonatal temprana, en el servicio de neonatología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de enero 2012 a diciembre 2014?

Población	Intervención	Comparación	Outcome (Resultado)
Pacientes menores de 7 días que ingresen al servicio de neonatología con sospecha clínica de sepsis temprana que se les realizaron pruebas diagnósticas en el periodo de enero 2013 a diciembre 2014	Revisión de expedientes clínicos	Ninguna	Establecer la correlación clínica diagnóstica, sus manifestaciones clínicas y valores de velocidad de sedimentación eritrocitaria y proteína C reactiva, con valores de hemograma como indicadores de sepsis neonatal temprana con hemocultivos positivos.

Aplicabilidad y utilidad de los resultados.

El beneficio del presente estudio es la detección oportuna y eficaz de la sepsis neonatal mediante pruebas que contribuyan a la aplicación de un tratamiento temprano, disminuir el uso indiscriminado de antibióticos y así evitar complicaciones graves. Identificando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, es posible crear un criterio clínico sustentado en pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas, que en conjunto aumenta la probabilidad de demostrar la enfermedad asegurando así el tratamiento oportuno.

Diseño y Métodos

Diseño de estudio:

Estudio observacional de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal.

Población:

Está constituida por todos los pacientes que ingresaron durante el periodo estudiado catalogados como sepsis neonatal temprana.

Variables de estudio.

Una vez establecida la población se tomaron las variables independientes: sexo, valores de eritrosedimentación y proteína C reactiva, leucograma específicamente neutrófilos, con la variable dependiente que será el hemocultivo. Además de relacionar los hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes diagnosticados con sepsis temprana

Fuentes de los datos.

Se identificaron los casos a partir del número de registro de los expedientes.

Método de recolección de datos:

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes catalogados como sepsis neonatal temprana y por medio de un instrumento se obtuvieron los valores de PCR, VES, neutrófilos totales y el sexo, con el resultado de hemocultivos positivos o negativos, y se identificaron los síntomas más frecuentes en los pacientes ingresados. Los datos fueron vaciados en una matriz de hoja de recolección de datos para cada paciente, previamente elaborada (Ver anexo). Se tomaron los valores de PCR, VES, Neutrofilos como variables cuantitativas para ver su comportamiento, para luego convertirla en una unidad cualitativa que permitió determinar los valores de las pruebas diagnosticas (Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo), mediante una tabla de contingencia para evaluarla con la prueba patrón (Hemocultivo)

Interpretación de los resultados.

Se ordenó la información y se realizó la base de datos informática usando como instrumento el programa Excel, para poder iniciar el análisis de dichos datos.

Validez de una prueba diagnóstica.

La validez es el grado en que una prueba diagnóstica mide lo que se supone que debe medir y es aquí donde entran en juego los conceptos de sensibilidad y especificidad.

Se realizó una tabla de contingencia (Figuras 1 y 2). En esta tabla, al comparar una prueba diagnóstica con el estándar de referencia, se obtienen cuatro combinaciones si los resultados de la prueba diagnóstica se expresan en forma dicotómica. En el fondo, enfrentamos el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el estado real de los pacientes (en columnas), determinado por el estándar de referencia que vamos a utilizar. Finalmente, el resultado de la prueba diagnóstica puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo).

Resultado de la prueba de estudio	Estado respecto a la enfermedad según Estándar de referencia.	
	Presente	Ausente
Positivo	A (Enfermos con prueba +)	B (Enfermo con prueba -)
Negativo	C (Enfermo con prueba -)	D (Enfermo con prueba -)

Figura 1. Tabla de contingencia 2 x 2 para realizar los cálculos de S, E y VP.

		Estado respecto a la enfermedad según Estándar de referencia.	
		Enfermo	No enfermo
Resultado de la prueba de estudio			
Positivo	Verdadero positivo (VP)	Falso negativo (FP)	
Negativo	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	

Figura 2. Tabla de 2 x 2 se explica la generación de conceptos de VP; VM; FP y FN.

A partir de los valores que se obtienen en esta tabla de contingencia se pueden calcular las distintas formas en que se pueden expresar el rendimiento de una prueba (Figura 2 y 3).

Sensibilidad

La sensibilidad, corresponde a la proporción de sujetos que presentan sepsis o en los cuales la PD (prueba diagnóstica) que se está probando resulta positiva. En otras palabras, corresponde a la proporción de verdaderos positivos, clasificados como positivos según el estándar de referencia, los cuales son correctamente identificados como positivos por la PD en estudio.

Para calcular entonces la Sensibilidad de una PD se debe dividir el número de enfermos con prueba positiva entre la sumatoria de los enfermos con prueba positiva y los enfermos con prueba negativa; es decir $a / (a + c)$; o $VP / VP + FN$ (Figuras 1 y 2).

En el contexto clínico, una prueba altamente sensible es especialmente útil en aquellos casos en los que al no diagnosticar una enfermedad o evento específico, esto puede resultar incluso fatal para los enfermos, como es el caso de sepsis neonatal.

Especificidad

La especificidad, corresponde a la proporción de pacientes que no presentan infección en los cuales la PD que se está probando resulta negativa. En otras palabras, corresponde a la proporción de verdaderos negativos, clasificados como tales según el estándar de referencia, los cuales son correctamente identificados como negativos por la PD en estudio.

Para calcular entonces la Especificidad de un PD se debe dividir el número de sujetos "no enfermos" con prueba positiva entre la sumatoria de los sujetos "no enfermos" con prueba positiva y los sujetos "no enfermos" con prueba negativa; es decir $b / (b + d)$; o $FP / FP + VN$ (Figuras 1 y 2).

Valor predictivo positivo

El valor predictivo positivo (VPP), es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la PD que está siendo aplicada. Corresponde a la proporción de sujetos con resultado positivo para la PD que verdaderamente presentan la enfermedad o evento de interés.

Para calcular entonces el VPP de un PD se debe dividir el número de enfermos con prueba positiva entre la sumatoria de los enfermos con prueba positiva y los sujetos "no enfermos" con prueba positiva; es decir $a / (a + b)$; o $VP / VP + FP$ (Figuras 1 y 2).

The diagram consists of a large rectangular frame containing four smaller rectangular boxes arranged in a 2x2 grid. Each box contains a mathematical formula. The top-left box contains 'Sensibilidad = a / (a + c)'. The top-right box contains 'Especificidad = d / (b + d)'. The bottom-left box contains 'VPP = a / (a + b)'. The bottom-right box contains 'VPN = d / (c + d)'.

FIGURA 3: fórmulas para calcular S,E, VPP, VPN.

Valor predictivo negativo

El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de no padecer la enfermedad si se obtiene un resultado negativo en la PD que está siendo aplicada. Dicho de otra forma, corresponde a la proporción de sujetos con resultado negativo para la PD que verdaderamente no presentan la enfermedad o evento de interés. Para calcular entonces el VPN de una PD debemos dividir el número de no enfermos con prueba negativa entre la sumatoria de los enfermos con prueba negativa y los sujetos "no enfermos" con prueba negativa; es decir $d / (c + d)$; o $VN / FN + VN$ (Figuras 2 y 3).

Criterios de la investigación:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que ingresaron en el servicio de neonatos y UCIN con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal a quienes se les realizó toma de PCR, VES, Hemograma en el periodo de enero 2012 a diciembre 2014.
2. Pacientes de 0 a menores o iguales a 7 días de vida.
3. Pacientes que se les realizo hemocultivo.

Criterio de Exclusión:

1. Que hayan recibido tratamiento antibiótico previo a toma de exámenes de laboratorio.
2. Pacientes catalogados como sepsis nosocomial.

Operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	VALOR	FUENTE
Sexo	Género masculino o femenino	Cualitativa	M=Masculino F=femenino	Cuestionario
Manifestaciones clínicas	Presencia de distermia, apnea, dificultad respiratoria, cianosis, vómitos, distención abdominal, convulsiones, rechazo a la alimentación, ictericia, visceromegalia, hipoglicemia irritabilidad/hipoactividad	Cualitativa	1= si 2= no	Cuestionario
PCR	Es una proteína que se encuentra en la sangre como respuesta a una inflamación	Cuantitativa	Positivo: >1mg/dl Negativo: <1mg/dl	Cuestionario
VES	Prueba que permite medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos	Cuantitativa	Positivo: >15/mm Negativo: <15/mm	Cuestionario
Hemocultivo	Es un método diagnóstico empleado para detectar infecciones que se transmiten a través de torrente sanguíneo.	Cualitativa	0= negativo. 1= positivo.	Cuestionario
Neutrófilos.	Parte del sistema inmune celular. Conteo según Schmutz et al.	Cuantitativa	Positivo:<2700 Positivo: >13000 Negativo: valores entre 2701 a 12999	Cuestionario

CONSIDERACIONES ETICAS

Esta investigación proyecta aportar una mejor comprensión de la sepsis neonatal temprana, que impacte en un mejor abordaje hospitalario de esta afección que beneficien así a los pacientes que consultan este centro hospitalario.

Se obtuvo acceso a información confidencial de los pacientes objeto de estudio para lo cual se respetaron todas las disposiciones institucionales del uso de la información exclusiva para la investigación, asegurando que la información encontrada no se alteró o expuso a otros fines que no sean científicos. Para protección de la confidencialidad se omitió la divulgación en todo momento del nombre y registro de los pacientes seleccionados, asignándoles un código numérico no relacionado al expediente correlativo.

El protocolo de esta investigación se presentó al Comité de Ética en Investigación Institucional para sus consideraciones y aprobación, cuyo dictamen avaló el avance y culminación de esta investigación.

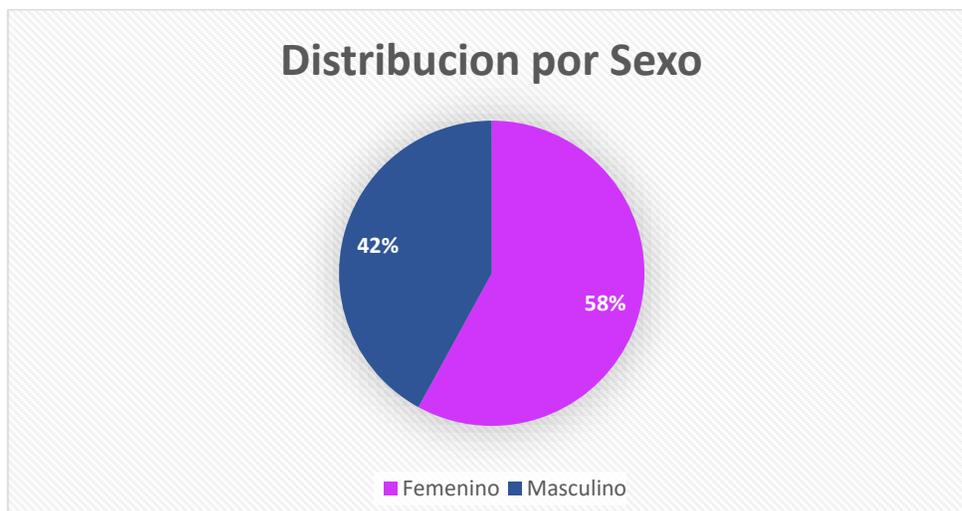
RESULTADOS.

TABLA 1. Distribución por sexo de pacientes con diagnóstico de sepsis temprana.

Sexo	Frecuencia
Masculino	29
Femenino	40

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

GRAFICA 1. Distribución por sexo de pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis temprana.



Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

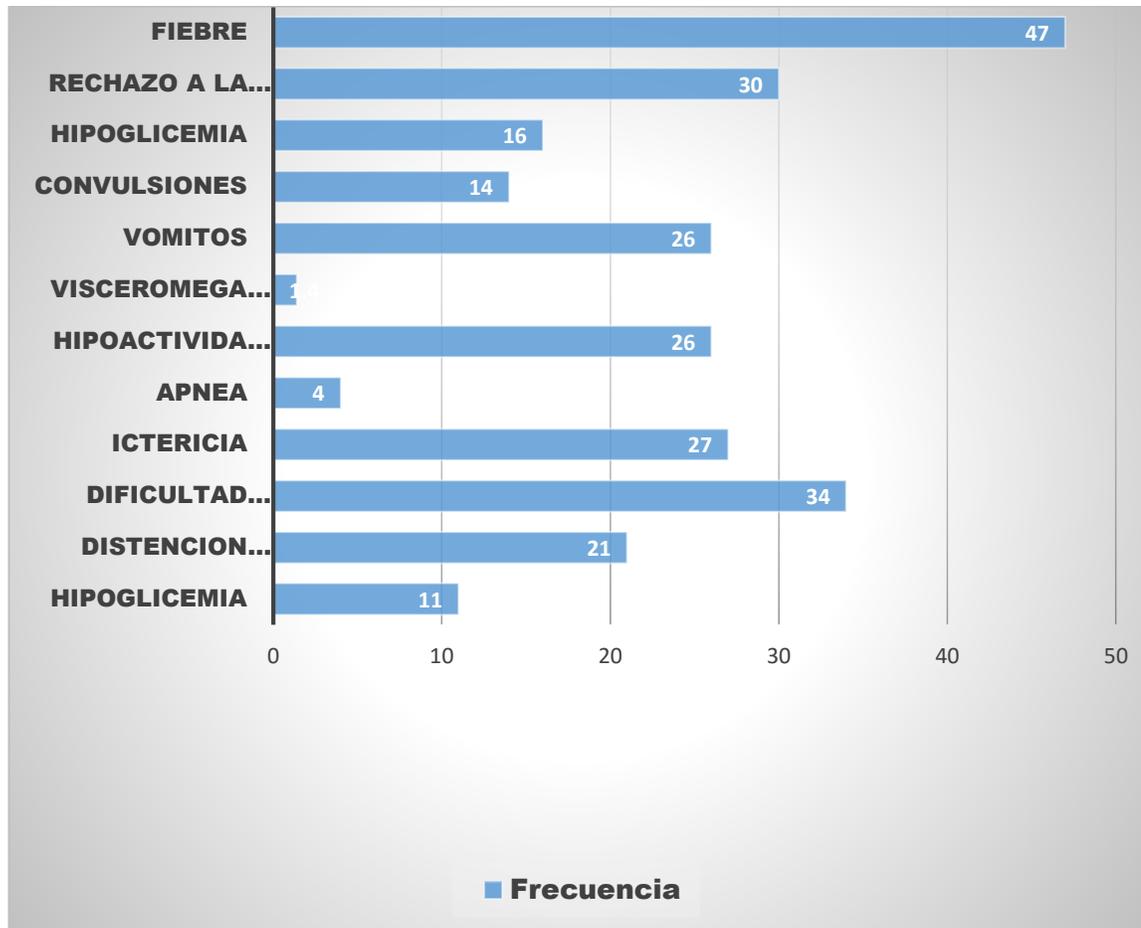
Fueron un total de 275 pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal se revisaron cada uno de los expedientes, de los cuales cumplieron los criterios para estudio solamente 69 pacientes. Distribuidos en un 42% masculino y 58% femenino.

Tabla 2: Sintomatología al momento del ingreso.

SINTOMATOLOGIA	FRECUENCIA
Hipoglicemia	8
Distención abdominal	15
Dificultad respiratoria	24
Ictericia	19
Apnea	3
Hipoactividad / Irritabilidad	18
Visceromegalia	1
Vomito	18
Convulsión	10
Hipoglicemia	11
Rechazo a la alimentación	21

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Grafico 2: Distribución de manifestaciones clínicas



Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Tabla 3. Frecuencia de edades al ingreso.

EDADES	FRECUENCIA
1 día	2
2 días	8
3 días	15
4 días	9
5 días	15
6 días	12
7 días	8
TOTAL	69

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

La mayor frecuencia de edades que se reporta en el estudio es de 3 días y 5 días que corresponden al 21%.

Tabla 4. Valores de PCR.

VALORES DE PCR	NUMERO DE PACIENTES
0 mg/dl a 0.9 mg/dl	41
1 mg/dl a 5 mg/dl	18
Mayor de 5 mg/dl	10
Total:	69

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Se reporta un mayor porcentaje de valores considerados negativos de 41 contra 28 considerados positivos. El valor más alto fue de 19.1 mg/dl.

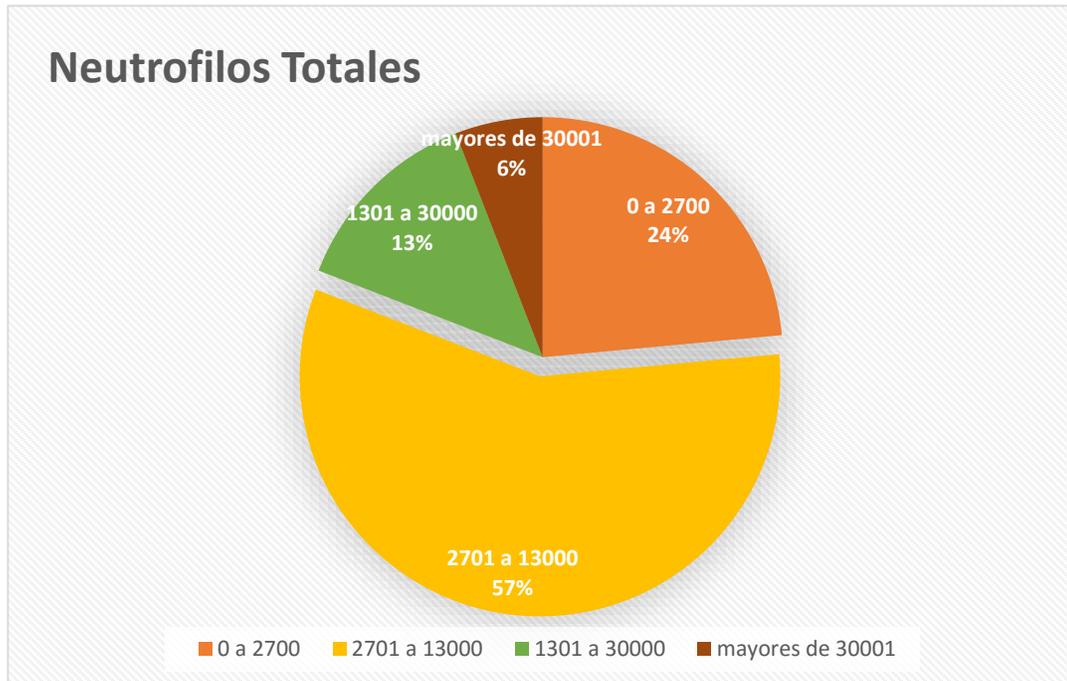
Tabla 5. Valores de leucocitos.

Conteo de leucocitos	Número de pacientes
0 a 5000	6
5001 a 12000	22
12001 a 15000	16
15001 a 30000	21
Mayor de 30001	4
Total	69

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Se refleja un total de 47 pacientes que entran en la definición clínica para sepsis, habiendo mayor tendencia a la leucocitosis, el valor de leucopenia reportado fue de 840. El de leucocitosis es de 48740.

Grafica 3. Valores de neutrófilos.



Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

El porcentaje de neutrófilos en rango normal para la edad corresponde al 57% 39 pacientes, la neutropenia corresponde con 16 pacientes (24%), neutrofilia de 19% que corresponde a 13 pacientes en total.

Tabla 6. Valores de Velocidad de eritrosedimentación.

<i>Valor de VES</i>	Número de pacientes
0 a 15 mm/s	49
16 a 25 mm/s	16
Mayor de 26 mm/s	4

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

TABLA 7. Estudio de la capacidad predictiva Neutrófilos totales como marcador de sepsis temprana neonatal.

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE NEUTROFILOS				
		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia. HEMOCULTIVO		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica. Neutrófilos Totales	Positivo	4	23	27
	Negativo	6	36	42
	Total	10	59	69

Sensibilidad	40.00%
Especificidad	61.02%
Valor predictivo positivo	14.81%
Valor predictivo negativo	85.71%

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Al usar la tabla de contingencia se puede calcular la sensibilidad al dividir el número de pacientes con hemocultivo positivo (A) **entre** la sumatoria de los pacientes con valores de neutrófilos totales considerados positivos y los pacientes que obtuvieron valores de neutrófilos totales considerados negativos (A+C), el resultado se expresa en porcentaje según lo calculado. Especificidad se calcula: B/ (B+D). Calcular el VPP: A/ (A+B). Cálculo del VPN: D/ (C+D.)

TABLA 8. Estudio de la capacidad predictiva VES.

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACION				
		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia. HEMOCULTIVOS		
		Positivo	Negativo	Total
Resultado de la prueba diagnóstica.	Positivo	2	17	19
	Negativo	8	42	50
VES		10	59	69
		Total		

Sensibilidad	20.00%
Especificidad	71.19%
Valor predictivo positivo	10.53%
Valor predictivo negativo	84.00%

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

TABLA 9. Estudio de la capacidad predictiva de Proteína C Reactiva.

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE PCR				
		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia. HEMOCULTIVO		
		Positivo	Negativo	Total
Resultado de la prueba diagnóstica. PCR	Positivo	6	21	27
	Negativo	4	38	42
	Total	10	59	69

Sensibilidad	60.00%
Especificidad	64.41%
Valor predictivo positivo	22.22%
Valor predictivo negativo	90.48%

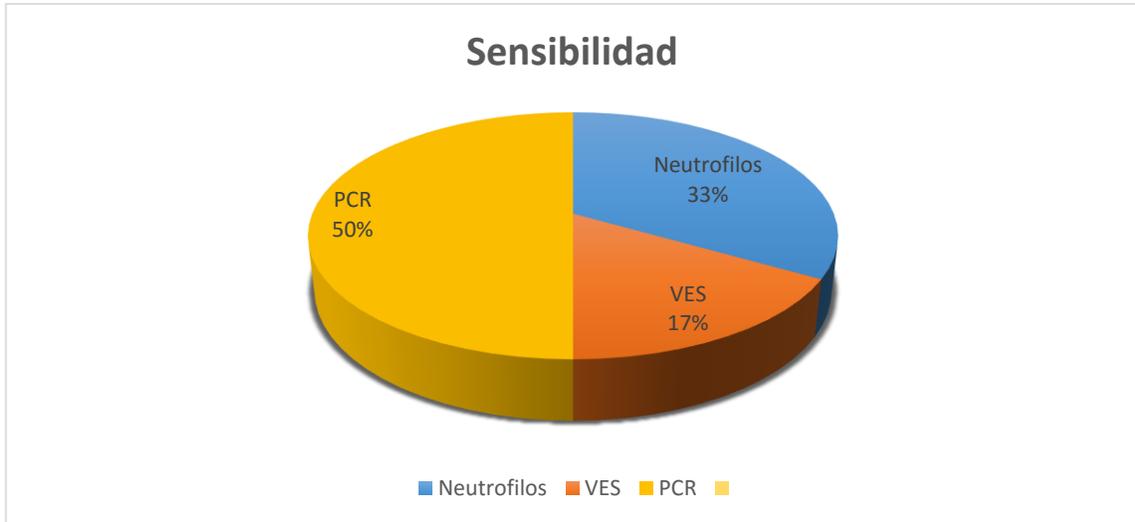
Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

TABLA 10. Comparación de sensibilidad de marcadores de sepsis.

PRUEBA DIAGNOSTICA	SENSIBILIDAD
NEUTROFILOS	40%
VES	20%
PCR	60%

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

GRAFICA 4. Comparación de sensibilidad de pruebas diagnósticas para sepsis temprana contra resultados de hemocultivos.



Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Podemos afirmar que la prueba diagnóstica que permite identificar pacientes con criterios clínicos de laboratorio de sepsis temprana y corroborada con hemocultivos positivos en este estudio corresponde a valores de PCR.

Una sensibilidad del 40% correspondiente a el rango de neutrófilos totales que determina el valor porcentual del 33% según la gráfica de pacientes que darán positivos con hemocultivos en segundo lugar.

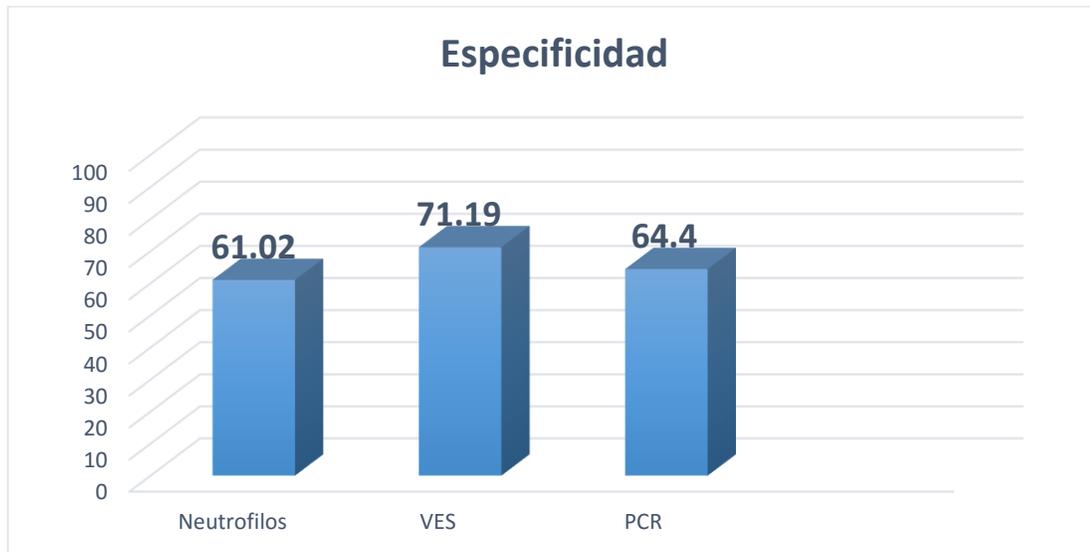
El valor alcanzado para la velocidad de eritrosedimentación (17%) indica que el faltante 83% de pacientes con hemocultivo positivo dará valores de VES considerados negativo.

TABLA 11. Comparación de especificidad de las pruebas.

PRUEBA DIAGNOSTICA	ESPECIFICIDAD
NEUTROFILOS	61.02%
VES	71.19%
PCR	64.4%

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

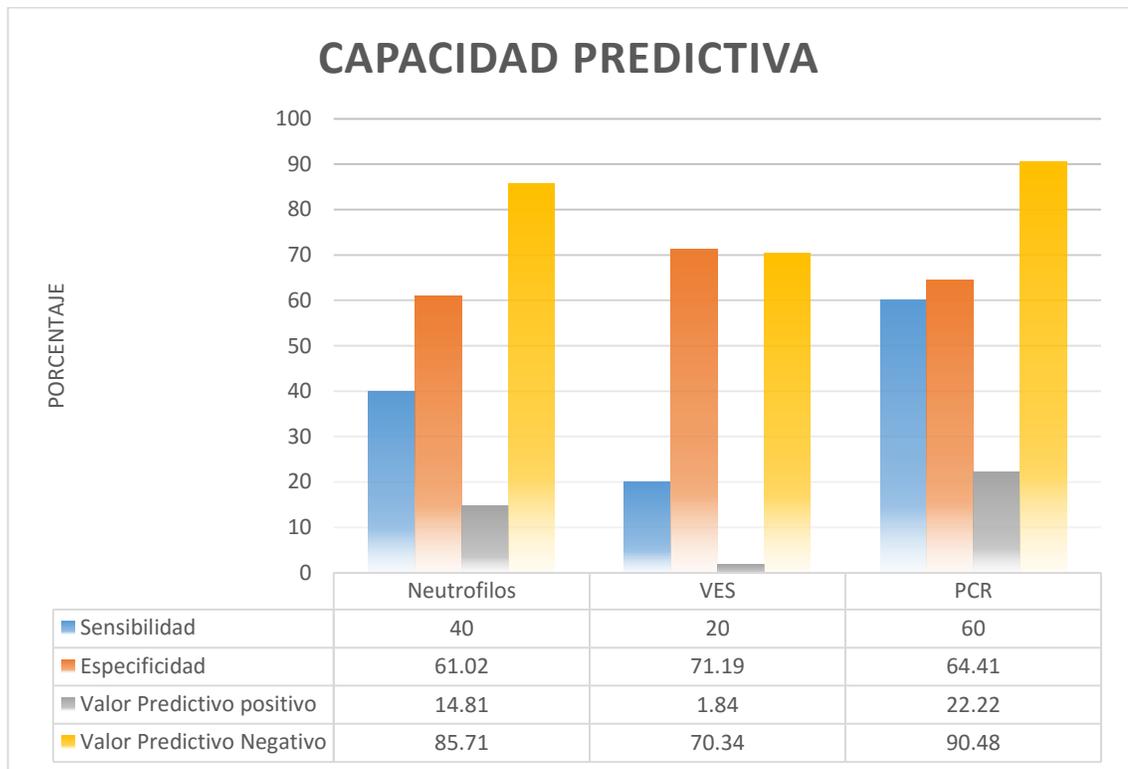
GRAFICA 5. Distribución de especificidad de pruebas diagnósticas.



Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Según los resultados podemos observar que la especificidad de las pruebas en estudio posee rangos cercanos entre ellas, entendiendo los resultados negativos de las pruebas indirectas con hemocultivos negativos.

GRAFICA 6. Comparación de la evaluación de pruebas diagnósticas.



Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

El valor predictivo positivo muestra el porcentaje de pacientes enfermos según los hemocultivos (+), entre todos los pacientes con resultados positivos de las pruebas diagnósticas. El valor predictivo negativo indica la frecuencia de pacientes con hemocultivo negativo entre todos los pacientes con resultados negativos de Neutrófilos totales, VES y PCR.

TABLA 12. Resultados de hemocultivos.

Resultado de Hemocultivo	Frecuencia
Positivo	10
Negativo	59
Total	69

Fuente: datos recopilados de instrumento de tesis: *CARACTERIZACIÓN CLÍNICA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE RESULTADOS DE ERITROSEDIMENTACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y VALORES DE HEMOGRAMA CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2014.*

Del total de resultados de los hemocultivos revisados al ingreso del paciente solo un 14.49% muestra crecimiento bacteriano, mostrando el alto porcentaje de resultados de hemocultivos negativos para este estudio.

DISCUSION.

De un total de 275 pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal en los tres años que se revisaron, cumplieron los criterios de inclusión 69 casos que completaban resultados de las pruebas diagnósticas. Se encontró una prevalencia significativamente mayor en el sexo femenino con 58%, a un 16% mayor que el sexo masculino.

En los 69 casos que cumplieron los criterios de inclusión se observó una media de edad de 3 a 6 días de vida, y cuyos síntomas más frecuentes documentados fueron fiebre, dificultad respiratoria y rechazo a la alimentación.

47 pacientes del estudio se catalogan con criterio de sepsis por alteraciones en el conteo de leucocitos, siendo mayor porcentaje para leucocitosis 59% y un 8% para conteos menores de 5000.

La neutropenia se relacionan mejor con sepsis neonatal, en este estudio se obtuvo un total de 24% con predominio de rangos considerados normales de un 57%.⁽⁶⁾

Se encontró en un porcentaje de especificidad del 71.19% con el uso de Velocidad de Eritrosedimentación para sepsis neonatal temprana con el resultado de hemocultivos. Existiendo poca diferencia con respecto al porcentaje de Neutrófilos y valores de PCR del 61.02% y 64.41% respectivamente, que es la probabilidad que un resultado negativo de hemocultivo obtenga un valor considerado negativo de estas pruebas. En estudios realizados los elementos del hemograma como el conteo de blancos, de neutrófilos totales, neutrófilos inmaduros y la relación inmaduro/maduro e inmaduro/totales han sido evaluados en varios estudios sobre sepsis neonatal tanto temprana como tardía, con resultados dispares dependiendo del punto de corte utilizado y de la edad

postnatal del neonato, el análisis del conteo de leucocitos, neutrófilos totales y recuento de plaquetas, han demostrado tener poca utilidad para mejorar el diagnóstico a priori de sepsis en recién nacidos con edad postnatal en promedio de 1 semana.^(6,12)

El cálculo de la sensibilidad de las diferentes pruebas muestra una diferencia de 20 puntos porcentuales entre cada una, siendo la que indica mayor capacidad para detectar a un paciente con sepsis neonatal basándose en el hemocultivo Proteína C Reactiva en el 50% de los casos, que según la literatura y estudios realizados sigue siendo un marcador competente de infección temprana en neonatos.⁽¹³⁾

El valor predictivo positivo para cada prueba en estudio muestra la probabilidad que esta confirme el diagnóstico de sepsis por la presencia de hemocultivos positivos es para PCR un 22.22%, esto muestra que de un total de 100 muestras positivas, 22 muestras obtendrán el aislamiento de la bacteria mediante la toma de hemocultivo. La menor probabilidad se obtiene con el uso de Velocidad de Eritrosedimentación con apenas un 1.84%.

El valor predictivo negativo de una prueba será la probabilidad de que una prueba negativa diagnosticase correctamente a un individuo sano o el porcentaje de individuos sanos con resultados negativos con relación al total de resultados negativos,

Un valor predictivo negativo del 90.48 % para PCR indica que de cada 100 pruebas negativas, 90.5 pertenecerán a individuos sanos, a los que no se les demostró crecimiento bacteriano, o lo que es igual, si la prueba da negativa, la probabilidad de no padecer la enfermedad es del 90.5 %, bajo el contexto de confirmar la sepsis con el hemocultivo.

CONCLUSIONES.

- I. El hecho de obtener la muestra para el estudio de un 25% aproximadamente del total de pacientes que fueron diagnosticados como sepsis neonatal en el momento de ingreso refleja que no fue posible obtener las 4 variables utilizadas en el estudio, por contar con un estudio séptico incompleto ya sea por ausencia del insumo en el área del laboratorio o falta de la indicación por el personal médico, tratamiento previo en hospital de referencia con lo cual se podría alterar los resultados.
- II. Se tomaron en cuenta todos los pacientes con resultados positivos y negativos de hemocultivos correlacionándolos con las pruebas diagnósticas debido a la baja prevalencia de hemocultivos positivos encontrados.
- III. La población con mayor prevalencia corresponde a la femenina y la edad de consulta es entre el 3 día de vida y el 6° día, son muchas las manifestaciones clínicas siendo la fiebre la de mayor frecuencia.
- IV. La leucocitosis en pacientes catalogados como sepsis temprana es más frecuente en este rango de edad, asociada con neutropenia.
- V. La especificidad de las 3 pruebas contra los pacientes que obtuvieron hemocultivos negativos es similar entre el porcentaje de Neutrófilos, Velocidad de Eritrosedimentación y Proteína C Reactiva, solamente describen los resultados de las pruebas considerados normales o negativos con pacientes que obtuvieron hemocultivos negativos pero que presentaban alguna manifestación clínica sugestiva de sepsis.

- VI. Existe una diferencia considerada entre la sensibilidad al utilizar la Proteína C Reactiva como marcador indirecto de sepsis de 40% con respecto a la Velocidad de Eritrosedimentación, expresando que es más “sensible” para obtener un resultado de hemocultivo.

- VII. La probabilidad que una prueba confirme mediante hemocultivo el diagnóstico es inferior al 50%, tan solo una cuarta parte aproximadamente es lograda con la Proteína C Reactiva.

- VIII. Al mismo tiempo los valores encontrados correspondientes a resultado negativo para la Proteína C Reactiva demuestran que su valor predictivo negativo alcanza un total de 90.5%, siendo esta la que menos se encuentra reactiva en pacientes con hemocultivo negativo.

- IX. Los datos presentados permiten identificar entre las pruebas evaluadas aquella que comparte la sensibilidad y el valor predictivo positivo más alto que nos orientaría a confirmar el diagnóstico de sepsis en poblaciones similares en el estudio. Los valores de PCR considerados positivos ayudan a relacionar y a sustentar una sospecha clínica.

RECOMENDACIONES.

- 1) La indicación de niveles de Proteína C Reactiva sigue siendo la de mayor sensibilidad, y ante la falta de esta la cuantificación de neutrófilos totales son las pruebas obligatorias iniciales según este estudio, para el análisis clínico y de laboratorio.
- 2) Se recomienda al personal médico indicar y asegurar el estudio completo inicial ante la sospecha de sepsis neonatal temprana, hemograma completo, PCR y hemocultivo para estudios posteriores.
- 3) La baja prevalencia de hemocultivos positivos por sí solo no elimina la probabilidad de estar ante una sospecha clínica de sepsis, pues otros marcadores indirectos pueden apoyar el tratamiento.
- 4) La literatura menciona otros marcadores indirectos de sepsis con mayor valor predictivo como los conteos de bandas, la relación neutrófilos inmaduros y totales, por lo que se recomienda agregar en el estudio séptico del paciente este marcador indirecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johan Sebastian Hernandez Botero. Aspectos históricos de sepsis en el antiguo Egipto. Iatreria Vol22.no.3. Medellin Julio/septiembre 2009.
2. Guías clínicas de atención al recién nacido. Ministerio de Salud. El Salvador. 2013.
3. Feigin, Cherry. Textbook Of Pediatrics Infectious Diseases; 6ª edición; Estados Unidos; Saunder Elsevier; 2009.
4. R.Phillip Dellinger. Mitchel Levy. Et all.; Campaña Para Sobrevivir a la Sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis grave y choque séptico. Crit Care Med. 2013; Vol 41 Num 2.
5. Wilfrido Coronell, Carlos Perez. Artículo de revisión. Sepsis Neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2007; Vol. XXIII Núm. 90
6. Christine Gleason, Sherin Duvaskar; Avery's Diseases Of The Newborn; 9ª Edicion; Saunder Elsevier; 2012.
7. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del recién nacido. Libro del año de Pediatría. Madrid: Saned, 1994: 123-169.

8. Ganatra HA, Stoll B., International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis Clin Perinatol 2010; 37 (2): 501-23.
9. Arpita Jigar Shah, Summaiya A. Mulla, and Sanguita B. Revdiwala. Neonatal Sepsis: High Antibiotics Resistance of the Bacterial Pathogens in a Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. J Clin Neonatal. 2012 april-jun; 1(2): 72-75.
10. Bhat BV, Prasad P, Ravi Kumar VB, Harish BN, Krishnakumari K, Rekha A, Manjunath G, Adhisivam B, Shruthi B. Syndrome Evaluation System (SES) versus Blood Culture (BACTEC) in the Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis - A Randomized Controlled Trial. Indian J Pediatr. 2016 Jan 6.
11. Claudio Chiesa, Gabriela Pellegrini, Alessandra Panero. Protein C Reactive, Interleukin-6 and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. Clin Chem. 2003 Jan; 49 (1):60-8.
12. Mesquita Mirta, Avalos Sonia, Godoy Laura, Alvarez Elizabeth. Artículo original. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Abril 2011. Pediatr. (Asunción) Vol. 38; Nº 1; pág. 23-30.
13. Tania Roig Álvarez, Addis Martínez Enríquez, Antonio Santurio Gil, Ana Julia Fernández Rodríguez. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz abr.-jun. 2009 Rev Cubana Pediatr v.81 n.2

ANEXO

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caracterización clínica Sepsis neonatal temprana: Correlación clínica entre resultados de eritrosedimentación, proteína C reactiva y valores de hemograma con hemocultivos positivos en el servicio de neonatología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de enero 2012 a diciembre 2014

Sexo	
Edad al ingreso	
Neutrófilos totales	
VES	
PCR	
Resultado de hemocultivo	
Leucocitos	

Numero.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Fiebre	si	no	Vómitos	si	no
Hipotermia	si	no	Convulsiones	si	no
Distensión abdominal	si	no	Irritabilidad/hipoactividad	si	no
Dificultad respiratoria	si	no	Rechazo a la alimentación	si	no
Visceromegalia	si	no	Ictericia	si	no
Apnea	si	no			