

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**EVALUACION DE LA PROCALCITONINA (PCT), PROTEINA C REACTIVA (PCR), VELOCIDAD DE SEDIMENTACION (VS) Y RECuento DE GLOBULOS BLANCOS EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA, EN RECIEN NACIDOS.**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, UNIDAD DE NEONATOLOGIA**

**HOSPITAL ROOSEVELT**

**(MARZO-MAYO 2006)**

**Tesis**

**Presentada a la Honorable Junta Directiva**

**De la facultad de Ciencias Médicas de la**

**Universidad de San Carlos de Guatemala**

**Por**

**GLADYS ZAMARA RAMOS DEL CID**

**En el acto de su investidura de:**

**MÉDICA Y CIRUJANA**

**Guatemala, junio de 2006**

## TABLA DE CONTENIDO

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN .....                                     | 1  |
| 2. ANALISIS DEL PROBLEMA.....                        | 3  |
| 2.1 Antecedentes.....                                |    |
| 2.2 Definición.....                                  | 4  |
| 2.3 Delimitación.....                                | 5  |
| 2.4 Planteamiento.....                               | 5  |
| 3. JUSTIFICACION.....                                | 7  |
| 3.1 Magnitud.....                                    | 7  |
| 3.2 Trascendencia.....                               | 7  |
| 3.3 Vulnerabilidad.....                              | 8  |
| 4. REVISION TEORICA Y DE REFERENCIA.....             | 9  |
| 4.1 Concepto.....                                    | 9  |
| 4.2 Importancia y Epidemiología de la Sepsis.....    | 9  |
| 4.3 Definiciones.....                                | 10 |
| 4.4 Clasificación.....                               | 12 |
| 4.5 Factores de Riesgo en el Recién Nacido.....      | 13 |
| 4.6 Fisiopatología de la Sepsis y Shock Séptico..... | 14 |
| 4.7 Bacteriología.....                               | 15 |
| 4.8 Patogenia.....                                   | 15 |
| 4.8.1 Sepsis precoz.....                             | 15 |
| 4.8.2 Sepsis Tardía.....                             | 16 |
| 4.9 Manifestaciones Clínicas.....                    | 16 |
| 4.9.1 Sepsis Precoz.....                             | 16 |
| 4.9.2 Sepsis Tardía.....                             | 16 |
| 4.10 Tratamiento.....                                | 17 |
| 4.10.1 Antibióticoterapia.....                       | 17 |
| 4.10.2 Tratamiento no Antibiótico.....               | 17 |
| 4.10.3 Enfoque diagnóstico y terapéutico.....        | 18 |
| 4.11 RN sintomático.....                             | 18 |
| 4.12 RN asintomático.....                            | 18 |
| 4.13 Prevención.....                                 | 18 |
| 4.14 Pruebas de laboratorio.....                     | 19 |
| 4.14.1 Exámenes bacteriológicos.....                 | 19 |
| 4.14.2 Pruebas no específicas.....                   | 20 |
| 4.15 Procalcitonina. Fisiología y utilidad.....      | 21 |
| 4.16 Procalcitonina y Sepsis.....                    | 24 |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 5. OBJETIVO .....                                                  | 27 |
| 6. DISEÑO DEL ESTUDIO.....                                         | 29 |
| 6.1 Tipo de Estudio.....                                           | 29 |
| 6.2 Unidad de Análisis .....                                       | 29 |
| 6.3 Población y Muestra.....                                       | 29 |
| 6.4 Definición y Operacionalización de variables.....              | 30 |
| 6.5 Descripción detallada de técnicas y procedimientos.....        | 31 |
| 6.6 Aspectos éticos de la investigación.....                       | 33 |
| 6.7 Alcances y limitaciones.....                                   | 34 |
| 6.8 Plan de análisis, uso programas y tratamiento estadístico..... | 34 |
| 7. PRESENTACION DE RESULTADOS.....                                 | 35 |
| 8. ANALISIS, DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE RESULTADOS.....         | 41 |
| 9. CONCLUSIONES.....                                               | 43 |
| 10. RECOMENDACIÓN.....                                             | 45 |
| 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                | 47 |
| 12. ANEXOS.....                                                    | 51 |

## **1. RESUMEN**

El éxito del tratamiento de la sepsis neonatal temprana requiere del reconocimiento precoz de la infección. En los últimos años la procalcitonina se ha descrito como un buen marcador precoz de infección bacteriana en el periodo neonatal. (7,8)

En el presente estudio se evaluó la utilidad de la procalcitonina (un polipéptido de 116 aminoácidos que en condiciones normales se sintetiza en las células C del tiroides, pero en presencia de infección el origen es extratiroideo), en el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana comparado con otros reactantes de fase aguda que se realizan normalmente en recién nacidos. Se realizó un estudio transversal en la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante los meses de marzo-mayo del año 2006. Se incluyeron 40 recién nacidos divididos en dos grupos.

El grupo I, integrado por 20 recién nacidos en quienes se diagnosticó sepsis en base a criterios clínicos y factores de riesgo asociados, y el grupo II integrado por 20 recién nacidos sanos. No hubo diferencia significativa en las características demográficas evaluadas en ambos grupos. A todos se les determinó niveles en sangre de procalcitonina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y recuento de glóbulos blancos. Los resultados no muestran diferencias significativas en el recuento de glóbulos blancos y proteína C reactiva en ambos grupos. La velocidad de sedimentación fue estadísticamente diferente en ambos grupos, observándose un valor por arriba de 20 mm/hr como sugestivo de infección. Los valores de procalcitonina fueron anormalmente elevados en todos los recién nacidos con sepsis, comparado con los recién nacidos sanos, cuyos valores fueron normales. Se concluye que para el presente estudio la procalcitonina mostró una mayor eficacia en el diagnóstico clínico precoz de la sepsis neonatal temprana, por lo que se recomienda su uso como prueba altamente asociada a la misma.

## 2. ANALISIS DEL PROBLEMA

### 2.1 Antecedentes

Se define a la sepsis neonatal temprana como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección que se presenta en el transcurso de las primeras 12 horas de vida, pero que puede ocurrir en cualquier momento dentro de los primeros 7 días de vida. Se presenta como una enfermedad multisistémica, muchas veces fulminante, con compromiso pulmonar frecuente, en los recién nacidos que suelen tener antecedentes de complicaciones obstétricas (ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), coriamnioitis, fiebre materna, infección del tracto urinario (ITU), fetidez del líquido amniótico, etc.), los microorganismos causales provienen del tracto genital materno y la mortalidad oscila entre el 15 y el 50%.(1,3)

A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, la sepsis neonatal temprana sigue siendo causa importante y quizás inaceptablemente alta de mortalidad y morbilidad en las unidades neonatales, ocurre en 1 a 2 sujetos por 1000 nacidos vivos a término y hasta 19 de 1000 nacidos vivos prematuros y nuestro país no escapa de esta realidad. En la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt la sepsis neonatal es el cuarto diagnóstico de ingreso más frecuente. (1,2)

La sepsis neonatal de inicio temprano precisa de un diagnóstico rápido para establecer el oportuno tratamiento antibiótico. Se disponen de diferentes métodos: clínicos (factores de riesgo perinatal, sintomatología clínica), bacteriológicos (recuento de glóbulos blancos, relación inmaduros y totales o I:T), cultivos (en sangre, LCR, orina y heces), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y citoquinas), sin que ninguno de ellos pueda utilizarse de forma individualizada. La positividad de dos o más de ellos de forma conjunta son indicadores de sepsis especialmente en recién nacidos cuya madre ha recibido tratamiento antibiótico durante el parto. El hallazgo positivo en cultivos de sangre y LCR se ve también limitado por ser tardío y afectarse por el tratamiento antibiótico materno. (1, 4,7)

Desde 1996 se han realizados múltiples estudios en donde la procalcitonina (PCT) se ha demostrado como un buen marcador precoz de infección bacteriana en el periodo neonatal, con alta sensibilidad y especificidad sobre todo en las primeras 24 horas de vida, es rápido, refleja de forma precoz el efecto apropiado antibiótico y no se ve afectado por el tratamiento antibiótico materno intraparto. Se eleva significativamente en recién nacidos con infección bacteriana y solo moderadamente o no se eleva en infecciones víricas e infecciones locales y puede preceder al aumento de la Proteína C Reactiva. (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16,17, 18, 19,22)

En recién nacidos y prematuros, la PCT tiene gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis temprana y tardía. Gendrel y Chiesa y cols. Demostraron niveles incrementados en casos de sepsis e insuficiencia orgánica, aún por encima de la elevación normal que se observa durante los cuadros virales, colonización bacteriana o insuficiencia respiratoria del recién nacido. De otra parte, en su estudio Chiesa encontró una sensibilidad y especificidad del 92,6 y 97% en sepsis neonatal temprana y del 100% en sepsis tardía. (18,23)

Akagunduz y cols. Evaluaron mediciones seriadas de PCT en 34 neonatos sépticos y concluyeron que la PCT es un marcador valioso para el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y la respuesta al tratamiento antibiótico. (29)

Janota y cols. Midieron los niveles de PCT en sangre de cordón de prematuros de muy bajo peso al nacer, 1 hora después del nacimiento, al 3 o y 7 o días. Observaron que en los prematuros con sepsis y corioamnionitis materna existían niveles muy elevados, comparados con los niños sin corioamnionitis. Al cotejar los niveles de PCT con la relación de leucocitos maduros e inmaduros y la proteína C reactiva, observaron que había una diferencia estadísticamente significativa y concluyeron que la PCT es un marcador muy sensible para el diagnóstico de sepsis neonatal. (30)

Enguiz y cols. Analizaron los niveles de PCT, PCR y amiloide en 112 recién nacidos y niños mayores y concluyeron que las 3 pruebas son útiles para el diagnóstico de la sepsis en este grupo de pacientes, siendo mejor marcadora la PCT, por cuanto niveles de PCT por encima de 8,1 ng/mL son confirmatorios de sepsis bacteriana.(11)

## **2.2 Definición:**

La sepsis neonatal de inicio temprano es una situación clínica que requiere una rápida actuación e instauración de una terapia antimicrobiana adecuada. Los síntomas iniciales en los recién nacidos suelen ser inespecíficos y las manifestaciones respiratorias suelen ser las primeras en presentarse. Desde hace años, numerosos estudios han buscado parámetros que puedan ser útiles en el diagnósticos precoz de estas infecciones. (10,11)

Considerando la alta mortalidad y morbilidad que se presenta en la sepsis neonatal temprana, es importante poder contar con un marcador diagnóstico de alta sensibilidad (niños sepsis con prueba positiva) y un valor predictivo negativo (la prueba es negativa en ausencia de infección) que se acerque al 100% y de esta manera lograr que cualquier recién nacido que presente sepsis pueda ser tratado y diagnosticado a tiempo, pues el retraso en el inicio de antibiótico en los resultados falsos negativos trae consigo consecuencias fatales para los recién nacidos en la mayoría de las veces. Un buen marcador diagnostico debe tener además una alta especificidad (prueba negativa si no hay infección) y un buen valor predictivo positivo (la infección esta presente cuando la prueba es positiva) mayor de 85% y de esta manera minimizar el uso irracional de antibióticos en los falsos positivos.

La procalcitonina, cuyo inductor principal es la inflamación sistémica secundaria a una infección bacteriana, se ha venido estudiando desde hace ya varios años, demostrando ser un marcador muy valioso en el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano.

### **2.3 Delimitación:**

Evaluación de la procalcitonina, proteína c reactiva, velocidad de sedimentación y recuento de glóbulos blancos para el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana en 40 recién nacidos menores de 7 días de edad, divididos en 2 grupos; el grupo I: 20 recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis y el grupo II: 20 recién nacidos sanos, ingresados a la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala en el periodo de marzo-mayo del 2006.

### **2.4 Planteamiento:**

En la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt se realizan a diario múltiples pruebas diagnósticas a los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana, entre ellas proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, recuento de glóbulos blancos, cultivos en sangre, heces, orina y LCR como apoyo a los parámetros clínicos y de esta manera iniciar el tratamiento antibiótico si se considera necesario.

Los cultivos normalmente requieren varios días para obtener el resultado, el conteo de glóbulos blancos, el estudio solicitado más a menudo es a veces de poca ayuda, la proteína C reactiva tarda muchas horas en elevarse y un valor normal no excluye la presencia de sepsis, la velocidad de sedimentación responde a múltiples causas de inflamación y su especificidad es limitada.

Pese a la poca utilidad del resultado del cultivo en el diagnóstico de sepsis, este debe realizarse con fines epidemiológicos y para la toma de decisiones futuras en la elección adecuada del antimicrobiano.

Por lo que se formula la siguiente pregunta:

¿La Procalcitonina (PCT) puede usarse como un marcador precoz, sensible y específico en comparación con la Proteína C reactiva, recuento de glóbulos blancos y velocidad de sedimentación en el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos menores de 7 días de edad, ingresados a la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala?

### **3. JUSTIFICACION:**

#### **3.1 Magnitud:**

La Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, es una de principales unidades con atención especializada a los recién nacidos en la Ciudad de Guatemala, se encuentra dividida de la siguiente manera: (33)

- INTENSIVO NEONATAL (ALTO RIESGO): con capacidad para 13 pacientes con Ventilador Mecánico y Monitorización continua, con un índice ocupacional del 94%.
- CUIDADOS INTERMEDIOS (MINIMO RIESGO): con capacidad real para 30 pacientes, una capacidad por necesidad de 90 pacientes y un índice ocupacional del 140% y se divide de la siguiente manera:
  - Área para recién nacidos a término o pretérmino que necesitan cuidados críticos pero que no requieren de ventilación mecánica asistida, tanto pre y post operados de cualquier patología.
  - Área para recién nacidos prematuros que no requieren ventilación mecánica asistida, y que se incorporan a la técnica de Madre Canguro.
  - Área de Aislamiento para pacientes con enfermedades infectocontagiosas.

En el año 2005 se reportó un total de 8,000 nacimientos en el Hospital Roosevelt, de los cuales el 22% fueron ingresados a la Unidad de Neonatología (1,764), con un número de fallecidos de 360 (4.5% de los nacidos vivos y el 20.4% de los ingresados). (34)

La Sepsis Neonatal constituye el cuarto diagnóstico más frecuente de ingreso (522 pacientes que representa el 17.2% después de la Prematurez, Neumonía y Membrana Hialina), con un porcentaje de mortalidad que se acerca al 50%.

#### **3.2 Trascendencia:**

Uno de los grandes retos en pediatría y en especial en neonatología, es poder diagnosticar a tiempo la sepsis para iniciar las terapéuticas que permitan la supervivencia de estos bebés sin secuelas o complicaciones que desmejoren la calidad de vida.

La sepsis, en especial la temprana, es la principal causa de muerte en la mayoría de unidades de cuidado intensivo pediátrico y neonatal. Cuando se logra iniciar un tratamiento antibiótico apropiado, la mortalidad se reduce al mínimo y la aparición de choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple se reduce en más de un 50%.

A pesar de las mejoras en las nuevas modalidades de tratamiento, diagnóstico y tecnología en la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, la Sepsis Neonatal Temprana continúa siendo una importante causa de mortalidad en los recién nacidos. Por lo tanto

contar con una prueba que pueda ayudar el diagnóstico precoz y de esta manera iniciar el tratamiento antibiótico apropiado viene a cambiar el pronóstico en dicha población.

La mayoría de los estudios realizados sobre Procalcitonina sugieren que tiene un mayor desempeño que otros reactantes de fase aguda en el diagnóstico de sepsis. Sin embargo dichos estudios han sido realizados en su mayoría en adultos. En vista de las diferencias fisiológicas existentes entre la sepsis en el adulto y la sepsis neonatal, surge la necesidad de realizar estudios bien controlados en esta última población.

Ante dicha problemática resulta importante conocer si los marcadores diagnósticos que se usan actualmente en la Unidad de Neonatología son de verdadera utilidad.

### **3.3 Vulnerabilidad:**

La sepsis es un proceso complejo y los cuatro signos mayores de inflamación presentes en el adulto (fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o leucopenia) son bizarros en el niño recién nacido y en el lactante menor, en quienes su presencia no es indicativa de algo específico. Estos signos aparecen en casos de virosis respiratorias o sistémicas que hacen que estos niños reciban tratamientos empíricos antimicrobianos innecesarios. En este grupo etéreo no existen métodos diferentes a la sospecha clínica, cultivos y algunos exámenes de laboratorio que nos permitan diagnosticar con certeza la sepsis.

Se conocen y usan múltiples marcadores de sepsis, sin que uno o todos tengan la especificidad y sensibilidad apropiadas que permitan iniciar, en el momento apropiado, el antibiótico adecuado para estos niños, lo que ha elevado la incidencia y presencia de bacterias con gran resistencia bacteriana. Gran parte de estos marcadores pueden mostrar elevación de sus valores en situaciones diferentes a la presencia de una infección bacteriana.

El diagnóstico precoz de la sepsis neonatal temprana es trascendental en el pronósticos de los recién nacidos. Un buen marcador viene a ser de mucha ayuda diagnóstica para el médico y en el recién nacido se puede evitar el uso empírico de antibióticos y la estancia hospitalaria innecesaria, reduciendo tanto la morbi-mortalidad, así como costos hospitalarios.

#### **4. REVISION TEORICA Y DE REFERENCIA:**

##### **SEPSIS NEONATAL**

##### **4.1 CONCEPTO:**

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos de infección sistémica, acompañados por bacteriemia. Bacteriemia es la presencia de bacterias en sangre independientemente de los síntomas clínicos. Debido a la sutileza e inespecificidad de los signos de infección en este período de la vida, los términos septicemia y bacteriemia suelen considerarse sinónimos. (1, 2,4)

Según el momento de aparición de los síntomas pueden distinguirse dos síndromes clínicos: la sepsis temprana que se manifiesta en la primera semana de vida y la tardía que se presenta luego de este período. La incidencia de bacteriemias neonatales oscila entre el 1-10 por mil nacidos vivos dependiendo de las características de la población asistida, de la necesidad de cuidados invasivos neonatales y de la calidad de los mismos. (1, 2,6)

Si bien cualquier germen puede ser causante de bacteriemia en el recién nacido (RN), las de aparición precoz son en su mayoría causadas por gérmenes del tracto genital materno y las de aparición tardía por microorganismos del medio ambiente hospitalario. La gran variabilidad en la incidencia de gérmenes que existen entre servicios y en cada servicio a través del tiempo, hacen necesario el monitoreo continuo de los microorganismos prevalentes y su sensibilidad. (1, 2, 4, 19,20)

##### **4.2 IMPORTANCIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS**

A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, la sepsis sigue siendo causa importante y quizás inaceptablemente alta de mortalidad y morbilidad en las unidades neonatales. La sepsis de inicio temprano o perinatal afecta a 1-2 de 1000 recién nacidos de término y llega a afectar hasta 19 de 1000 prematuros menores de 1000 grs. La sepsis tardía o intrahospitalaria a su vez afecta a un 2 a 5% de todos los recién nacidos hospitalizados y hasta un 15% de los RN ingresados en la UCIN por más de 48 horas. Los prematuros son los más afectados, desarrollando sepsis nosocomial un 25-50% de los menores de 29 semanas y un 50 a 80% de los menores de 25 semanas. Por otra parte, las tasas de mortalidad en recién nacidos son aún tan altas como un 30 a 50%.(1,2)

### 4.3 DEFINICIONES:

Se define a la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso en la cual esta respuesta sistémica puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica.

En 1992 una conferencia de expertos planteó un nuevo conjunto de definiciones para la sepsis y cuadros similares (infección, bacteriemia, hipotensión, síndrome séptico, sepsis, shock séptico y falla multiorgánica), acuñándose también el término de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). El SIRS se define como la respuesta clínica frente a insultos no específicos. En esta Conferencia se definió la sepsis como el SIRS con infección comprobada. Un hecho importante de esta nueva terminología es que reconoce el rol fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis, aceptando que las manifestaciones clínicas no están causadas solamente por factores relacionados a la patogenicidad microbiana. Implica una modificación conceptual en la evaluación de los pacientes críticos con infección, un cambio de perspectiva y no una nueva entidad clínica.

La identificación de un cuadro de SIRS no confirma el diagnóstico de infección o sepsis, dado que puede producirse en otras situaciones clínicas no infecciosas como pancreatitis aguda, politraumatismos, grandes quemaduras o postoperatorio de cirugía mayor.

El Consenso definió sepsis severa como al cuadro séptico al que se le agrega una disfunción orgánica, hipoperfusión y/o hipotensión arterial y definió además el shock séptico como al cuadro de sepsis severa con hipotensión arterial que no responde a expansión adecuada con líquidos. A la secuela del cuadro de SIRS-Sepsis se la denominó Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (MODS). Entendemos disfunción como la imposibilidad de mantener la homeostasis sin intervención terapéutica. Debe quedar claro que el MODS es la evolución continua de la inflamación sistémica a la sepsis, el shock séptico y la disfunción orgánica. Tendremos que acostumbrarnos a usar más esta clasificación en nuestras unidades neonatales. (5, 20, 21,38)

**Tabla 1. Grupos Pediátricos por edad.**

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>Recién Nacido</b>              | <b>0 días a 1 semana</b> |
| <b>Neonato</b>                    | <b>1 semana a 1 mes</b>  |
| <b>Infante</b>                    | <b>1 mes a 1 año</b>     |
| <b>Preescolar</b>                 | <b>2 – 5 años</b>        |
| <b>Escolar</b>                    | <b>6 – 12 años</b>       |
| <b>Adolescente y adulto joven</b> | <b>13 a &lt; 18 años</b> |

**Fuente:** American College of Chest Physicians Consensus

**Tabla 2. Definición de Síndrome Respuesta Inflamatoria Sistémica, Infección, Sepsis, Sepsis Severa y Shock Séptico.**

---

**SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)**

Presencia de al menos 2 de los cuatro criterios siguientes, de los cuales temperatura y recuento de leucocitos anormal debe estar presente:

- Temperatura  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia, que se define como una frecuencia cardíaca  $> 2$  desviaciones estándar (DS) de el valor normal para la edad en ausencia de estímulos externos, uso de drogas o estímulos dolorosos; o elevación persistente de la frecuencia durante un periodo de 0.5 – 4 horas sin una explicación; en niños  $< 1$  año: bradicardia que se define como una frecuencia cardíaca  $< 10^{\text{th}}$  percentil para su edad en la ausencia de estímulos vágales, B- bloqueadores, malformaciones cardíacas congénitas; o una depresión de la frecuencia cardíaca durante un periodo de al menos 0.5 horas sin una explicación.
- Frecuencia respiratoria  $> 2$  DS de el valor normal para la edad o Ventilación Mecánica por la aparición de algún proceso agudo o haber recibido anestesia general.
- Recuento de Leucocitos elevado o disminuido (que no sea secundario a Leucopenia inducida por quimioterapia) o  $> 10\%$  de neutrófilos inmaduros.

**INFECCIÓN**

Sospecha o infección comprobada (cultivo positivo, reacción en cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico se asocia a una alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye datos positivos en el examen físico, imágenes, exámenes de laboratorio.

**SEPSIS**

SIRS en la presencia o como resultado de sospecha de infección o infección comprobada.

**SEPSIS SEVERA**

Sepsis mas unos de los siguientes: Disfunción cardiovascular, Síndrome de Distress Respiratoria Agudo y 2 o más órganos no funcionales.

**SHOCK SEPTICO**

Sepsis mas disfunción orgánica cardiovascular.

---

**Fuente:** American College of Chest Physicians Consensus

**Tabla 3. Signos y laboratorios por edad.**

| Edad              | Taquicardia | Bradicardia | Frecuencia Respiratoria | Recuento de Leucocitos | Presión Sistólica |
|-------------------|-------------|-------------|-------------------------|------------------------|-------------------|
| 0 días a 1 semana | > 180       | < 100       | < 50                    | > 34                   | < 65              |
| 1 sem a 1 mes     | > 180       | < 100       | >40                     | >19.5 o < 5            | <75               |
| 1 mes a 1 año     | > 180       | < 90        | > 34                    | >7.5 o < 5             | <100              |
| 2 – 5 años        | > 140       | NA          | ➤ 22                    | 15.5 o < 6             | <94               |
| 6 – 12 años       | > 130       | NA          | > 18                    | 13.4 o < 4.5           | <105              |
| 13 a < 18 años    | > 110       | NA          | > 14                    | > 11 o < 4.5           | <117              |

**Fuente:** American College of Chest Physicians Consensus

#### 4.4 CLASIFICACIÓN:

En el neonato, en función del momento de aparición, las sepsis se han clasificado clásicamente en:

1. Sepsis de aparición Precoz
  2. Sepsis de aparición Tardía
- **Sepsis temprana:** se presenta en la primera semana de vida, como una enfermedad multisistémica, muchas veces fulminante, con compromiso pulmonar frecuente, en RN que suelen tener antecedentes de complicaciones obstétricas. Los microorganismos causales provienen del tracto genital materno y la mortalidad oscila entre el 15 y el 50 %. (1,2,4,6,12,19)
  - **Sepsis tardía:** se presenta luego de la primera semana de vida, como una enfermedad progresiva, focal, con compromiso meníngeo frecuente. Puede o no haber antecedentes de complicaciones obstétricas. Los agentes causales provienen del tracto genital materno o del medio ambiente postnatal. La mortalidad oscila entre el 10 y el 20%. (4,6,23,35)

**Tabla 4. Sepsis Neonatal. Síndromes Clínicos (39)**

| <b>CARACTERÍSTICAS</b>            | <b>SEPSIS TEMPRANA</b>                          | <b>SEPSIS TARDIA</b>                        |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                       | < 7 días                                        | > 7 días                                    |
| <b>Complicaciones obstétricas</b> | +                                               | +/-                                         |
| <b>Fuente de microorganismo</b>   | Tracto genital materno                          | Tracto genital materno y ambiente perinatal |
| <b>Presentación clínica</b>       | Fulminante Multisistémica<br>Neumonía frecuente | Progresiva focal<br>meningitis frecuente    |
| <b>Mortalidad</b>                 | 15 a 50%                                        | 10 a 20%                                    |

#### **4.5 FACTORES DE RIESGO EN EL RECIÉN NACIDO**

El riesgo de desarrollar sepsis se debe en parte a la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y en parte al compromiso del sistema inmune:

- La transferencia placentaria materna de IgG al feto recién comienza a las 32 semanas de gestación.
- IgA secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal. Además las barreras físicas naturales son inmaduras, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino.
- Hay una disminución de la actividad de la vía alterna del complemento (C3). Existe una deficiencia en la opsonización de los gérmenes con cápsula polisacárida.
- Rápido agotamiento de los depósitos de neutrófilos maduros medulares cuando hay exposición a una infección. Estos neutrófilos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis y menor capacidad bactericida.
- La inmunidad mediada por linfocito T helper y linfocito natural killer está alterada y la memoria inmunológica es deficiente.
- A mayor prematuridad hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones.
- Rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) > 18 - 24 hs.
- Infección materna periparto
- Corioamnionitis

- Bacteriemia
- Infección Urinaria en curso
- Parto traumático
- Asfixia perinatal
- Prematurez
- Bajo peso al nacer
- Colonización materna por *Estreptococo* grupo B (SGB)
- Sexo masculino
- Síndrome de Dificultad Respiratoria (Membrana Hialina, Aspiración Meconial, Hipertensión Pulmonar)

Para las decisiones terapéuticas es importante tener en cuenta que estos factores se suman. Así, mientras en los RN con RPMO o colonización materna por SGB como único antecedente la incidencia de sepsis neonatal es de 1 a 2 %, en aquellos en los que coexisten dos factores como RPMO más corioamnionitis o asfixia el riesgo aumenta hasta 10 veces y la presencia de los tres factores aumenta el riesgo 25 veces. (1,2,4,8,39).

#### **4.6 FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS Y EL SHOCK SÉPTICO EN NEONATOS**

En los últimos años se han ampliado de manera impresionante los conocimientos sobre la fisiopatología de la sepsis en neonatos. Hoy se sabe que el fenómeno de cascada séptica, que lleva a la falla orgánica múltiple, se debe más a una inadecuada respuesta autoinmunitaria que al daño tisular directo de la bacteria.

Como se mencionó, la evidencia clínica y experimental indica que la fisiopatología de esta reacción inflamatoria es mediada por citoquinas que aparecen en la circulación sistémica. Esta evidencia se desprende de tres elementos esenciales:

- Existe un incremento de las citoquinas plasmáticas en todos los síndromes sépticos.
- La infusión endovenosa de citoquinas resulta en un estado similar al séptico.
- Los bloqueadores de citoquinas abortan algunos de los efectos fisiológicos de la sepsis.

Aunque muchas citoquinas juegan un posible rol en la patogénesis y todas estas han sido aisladas y caracterizadas, sólo cuatro citoquinas tienen un rol clínicamente importante: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquina 1 beta, IL-6 e IL-8. Estas citoquinas se secretan secuencialmente en los modelos experimentales de sepsis. Además se encuentran en estos modelos moléculas naturales y específicas que neutralizan las citoquinas, que se dividen en receptores solubles y antagonistas de receptores. La interacción entre estas citoquinas y las moléculas neutralizantes se cree define la presentación clínica y el pronóstico de la reacción séptica.

La endotoxina de los gram-negativos, que entra a la circulación sistémica, es el principal inductor primario de la reacción séptica, pero en los recién nacidos los gérmenes causales de la sepsis son gram-positivos y sus exotoxinas.

A diferencia de adultos y niños mayores, en los que coexisten y se superponen dos fenómenos hemodinámicos llamados shock frío y shock caliente, los recién nacidos sépticos se presentan clínicamente más parecidos al shock frío, con disminución del gasto cardíaco, mal perfundidos, vaso contraídos e hipotensos, agregándose además un fenómeno de aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión pulmonar. Esto probablemente tenga relación, en el recién nacido, con inhibición del factor de relajación del endotelio (óxido nítrico) y con un importante aumento del tromboxano A<sub>2</sub>, ampliamente demostrado en varios de los modelos animales (1,2,6).

## **4.7 BACTERIOLOGÍA**

El Streptococo del Grupo B (SGB), otros Streptococos, incluyendo Enterococo, la Listeria, Escherichia coli, Proteus, Bacteroides, Peptostreptococos y anaerobios son los microorganismos del tracto genital materno que más se asocian a sepsis neonatal precoz. Algunos de ellos, como SGB, Escherichia coli y Listeria, sin embargo pueden causar sepsis neonatal tardía.

Los microorganismos del medio ambiente que más se asocian a la sepsis neonatal tardía son: Stafilococo aureus, Stafilococo coagulasa negativo, el grupo Klebsiella-Enterobacter-Serratia, Pseudomonas sp., Acinetobacter sp. y Cándida sp. Las infecciones tardías por gérmenes más frecuentes en lactantes mayores, como Haemophilus influenzae, Neumococo y Meningococo, son poco frecuentes en el período neonatal. (1, 2, 4, 6, 8, 35, 36,39)

## **4.8 PATOGENIA**

### **4.8.1 Sepsis precoz**

La mayoría de los Recién Nacidos (RN) se desarrollan en un medio intrauterino estéril y se colonizan durante el pasaje por el canal de parto. En algunas ocasiones los microorganismos del tracto genital pueden invadir la cavidad amniótica y el RN se coloniza al tragar o aspirar líquido amniótico infectado, aunque la RPMO aumenta el riesgo de infección ovular, esta puede producirse con membranas íntegras. El monitoreo invasivo y la infección urinaria materna también aumenta el riesgo de infección amniótica. En raras ocasiones el feto puede infectarse por siembra hematógena transplacentaria.

Habitualmente los gérmenes proliferan en nasofaringe, piel y tubo digestivo sin producir enfermedad. Un porcentaje pequeño de RN expuestos desarrolla sepsis neonatal. La posibilidad de infección depende del tamaño del inóculo, de la virulencia de los gérmenes y de maniobras invasivas que favorezcan el ingreso de gérmenes al torrente sanguíneo. Las deficiencias inmunológicas de los RN y la ausencia de anticuerpos maternos para algunos patógenos como el SGB aumentan el riesgo de infección. (1, 2, 4, 35,36)

#### **4.8.2 Sepsis tardía**

A la colonización por gérmenes maternos sucede la colonización por gérmenes hospitalarios o de la comunidad. Estos proliferan en orofaringe, tracto digestivo y piel, invadiendo desde allí el torrente sanguíneo. La utilización de procedimientos invasivos favorece la invasión bacteriana. Las medidas de control de infecciones están destinadas a disminuir este riesgo. (1, 2, 4, 35, 36,40)

### **4.9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

#### **4.9.1 Sepsis Precoz**

Cuando el inóculo es alto o el germen virulento, los signos clínicos pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en las primeras horas de vida. Cuando la sepsis es fulminante, puede comenzar con signos clínicos indistinguibles de la Enfermedad de Membrana Hialina. Rápidamente aparecen disminución de los movimientos espontáneos, alteraciones del ritmo cardíaco, apneas y mala perfusión periférica, con hipo o hipertermia. Finalmente signos de shock endotóxico y fallo multisistémico. Cuando la presentación clínica no es fulminante, signos más sutiles como taquipnea, dificultad en la alimentación (distensión abdominal, residuo, vómitos), hipo o hipertermia, alteraciones en la glucemia o acidosis metabólica pueden ser signos precoces de sepsis. A veces el síntoma inicial es solamente percibido por la madre o la enfermera que refieren que el niño «no está bien». (1, 2, 4, 7, 10, 19,32)

#### **4.9.2 Sepsis tardía**

Generalmente la madre o la enfermera perciben cambios sutiles en el RN que pueden parecer irrelevantes al neonatólogo o al pediatra. Esto se ve más frecuentemente en el RN de término y consisten en rechazo del alimento, mal progreso de peso, disminución de los movimientos espontáneos, cambios sutiles de color, ictericia, distensión abdominal, apneas. En el prematuro pequeño los signos sutiles son más difíciles de interpretar. La aparición de apneas previamente controladas con xantinas, cambios en las deposiciones, distensión abdominal, residuo, lesiones en la piel, alteraciones en la glucemia o en el pH, pueden ser signos precoces de sepsis.

La presencia en cualquiera de los síndromes clínicos, de caída brusca del hematocrito, sangrado, signos de coagulación intravascular, fontanela hipertensa y hepatoesplenomegalia son signos tardíos de infección avanzada. (1, 4, 7, 20,35)

**Tanto en la sepsis temprana como en la tardía es importante enfatizar que es necesario estar atento a la aparición de estos signos sutiles si se pretende un diagnóstico precoz.**

## 4.10 TRATAMIENTO

### 4.10.1 Antibióticoterapia:

El tratamiento antibiótico debe ser iniciado inmediatamente después de tomadas las muestras para cultivo.

En la **sepsis temprana**, el tratamiento empírico inicial debe cubrir los gérmenes del tracto genital materno. La combinación de ampicilina más gentamicina y ampicilina con cefotaxime son adecuadas. Esta última brinda mejor cobertura para bacilos gram negativos y es útil en aquellos lugares donde la resistencia de estos gérmenes a la ampicilina es elevada. (1, 2, 3,4)

En la **sepsis tardía** el enfoque es diferente según se trate de infecciones hospitalarias o de la comunidad. Para las hospitalarias se deben elegir los esquemas antibióticos según la sensibilidad de los gérmenes prevalentes en cada unidad. Para la sepsis de la comunidad el tratamiento empírico inicial es igual al de las sepsis precoces. Los RN medicados deben ser reevaluados en 48 a 72 hs. para:

- Descartar infección en aquellos con exámenes negativos, índices hematológicos normales y evolución clínica compatible con patologías neonatales no infecciosas.
- Adecuar el esquema antibiótico en RN con cultivos positivos o cultivos negativos pero alta sospecha de sepsis. (1,2,3,4,35)

La combinación de ampicilina más cefotaxime no debe continuarse más de 48 a 72 hs. porque es altamente inductora de resistencia. Si se ha identificado germen, el tratamiento se adecuará a la sensibilidad del mismo. Si el paciente tiene indicación de continuar con tratamiento antibiótico, y no se ha identificado germen, la combinación ampicilina más gentamicina es útil cuando no existe compromiso meníngeo. Cuando lo hay, cefotaxime más aminoglucósido es adecuada.

La duración del tratamiento antibiótico para la sepsis sin foco es de 10 a 14 días. Para la meningitis por SGB y Listeria 14 días y para la meningitis a gram negativos 21 días o 14 después de negativizado el LCR. Para las neumonías precoces 7 días y para las hospitalarias 14. En los RN que no mejoran con tratamiento antibiótico en quienes no se han recuperado gérmenes en los cultivos hay que considerar como diagnósticos diferenciales las infecciones intrauterinas como sífilis, chagas, toxoplasmosis, herpes, etc. (1,4,35,36,39)

### 4.10.2 Tratamiento no antibiótico:

El tratamiento de sostén es tan importante como el tratamiento antibiótico en el RN séptico. La asistencia del paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos donde se efectúe el control hemodinámico para mantener la función miocárdica y la volemia, el apoyo respiratorio para el tratamiento de la hipertensión pulmonar y la hipoxemia refractaria, el aporte de drogas vasoactivas que brinden una adecuada perfusión tisular y donde se suministre el aporte nutricional necesario para compensar el catabolismo producido por la infección, es fundamental para el tratamiento de estos pacientes. La alta mortalidad de la sepsis a pesar de la antibióticoterapia y la óptima terapia de sostén han llevado a los investigadores a evaluar otros modos de tratamiento como transfusión de granulocitos, exsanguinotransfusiones, uso de

inmunoglobulinas y administración de fibronectina. Hasta ahora no se ha podido probar el efecto beneficioso de ninguno de ellos y se necesita de un mayor número de investigaciones para recomendar su uso rutinario. (4,39)

#### **4.10.3 Enfoque diagnóstico y terapéutico del RN con sospecha de sepsis:**

El diagnóstico de sepsis neonatal se basa en la detección de factores de riesgo, en el examen clínico y en las determinaciones de laboratorio. En el enfoque diagnóstico del RN séptico el primer objetivo del médico, es identificar rápidamente todos los casos de sospecha de sepsis, para iniciar tratamiento, debido a que el diagnóstico precoz cambia el pronóstico. El segundo objetivo es determinar cuáles de los casos inicialmente identificados representan verdaderas infecciones y requieren un curso completo de antibióticos y en cuáles éstos pueden suspenderse evitando los riesgos de un tratamiento innecesario. (39,45)

#### **4. 11 RN SINTOMÁTICO:**

Tanto en el caso de la sepsis precoz como en la tardía, es fundamental, si se quiere hacer un diagnóstico temprano, estar atento a la aparición de signos clínicos sutiles que sugieran la posibilidad de infección. En el caso de RN sintomáticos, la presencia de factores de riesgo, es un dato más que se agrega a la sospecha de infección, pero su ausencia no debe demorar las decisiones diagnósticas y terapéuticas. Estas solamente se basarán en el juicio clínico del médico tratante.

#### **4. 12 RN ASINTOMÁTICO CON FACTORES DE RIESGO:**

En los RN asintomáticos con factores de riesgo para sepsis precoz o tardía debe efectuarse un estricto control clínico buscando signos precoces de sepsis. Si estos aparecen, el manejo será el del RN sintomático. La decisión de agregar al control clínico análisis de laboratorio y cultivos depende del tipo y número de factores de riesgo presentes en el RN y del criterio del médico tratante.

#### **4. 13 PREVENCIÓN:**

El factor más importante para disminuir la incidencia de sepsis neonatal es el buen control prenatal y el manejo adecuado de las complicaciones del embarazo que permitan disminuir la prematuridad y el bajo peso al nacer. El adecuado cumplimiento de las medidas de control de infecciones y la limitación en la invasividad del cuidado perinatal es fundamental para disminuir las sepsis hospitalarias. El uso de altas dosis de ampicilina endovenosa durante el parto en las madres colonizadas por SGB con factores de riesgo obstétricos es una medida probadamente eficaz para prevenir la sepsis por este germen en el RN.

La utilización de gammaglobulina profiláctica en RN prematuros aún no ha demostrado su eficacia y debe ser administrada como parte de protocolos de investigación. Con respecto a la alimentación con leche humana, existe amplia evidencia epidemiológica sobre su efecto positivo en el establecimiento de la flora intestinal normal y su valor en la prevención de la diarrea. Estudios recientes sugieren también un efecto beneficioso de la leche humana en la prevención de la enterocolitis necrotizante y una incidencia de bacteriemias significativamente más baja en prematuros alimentados a pecho comparados con los alimentados con fórmula. Otros estudios

cuestionan el rol protector de la leche humana con respecto a estas dos patologías. Sin embargo la alimentación con leche de la propia madre, directamente del pecho o extraída y administrada en forma aséptica, fresca o pasteurizada, cumple un rol importante en el desarrollo de la integridad inmunológica del RN y podría ser beneficiosa en la prevención de las infecciones neonatales. (1, 2,39)

#### **4. 14 PRUEBAS DE LABORATORIO:**

##### **4.14.1 Exámenes bacteriológicos**

Las siguientes pruebas son útiles para el diagnóstico de Sepsis Neonatal. El método más específico para diagnosticar Sepsis bacteriana es la identificación de gérmenes en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR).

- **Hemocultivo:** Se aconseja tomar dos muestras de 0.5 ml. de sangre de vena periférica, con 20 minutos de intervalo, para aumentar la posibilidad de aislamiento microbiológico y ayudar a la identificación de gérmenes contaminantes. Los hemocultivos a través de catéteres umbilicales tienen el doble inconveniente de la manipulación del catéter y el riesgo de contaminación. Las muestras tomadas de catéteres recién colocados en RN de pocas horas de vida brindan resultados más confiables. Las muestras de hemocultivo tomadas postmortem son útiles si se emplea técnica aséptica y se realizan inmediatamente después de la defunción.
- **Examen de LCR:** Entre 25 y 30 % de los RN sépticos tienen meningitis y hasta 15% de los RN con meningitis pueden tener hemocultivos negativos. Por este motivo se aconseja efectuar un examen de LCR en todo RN que se considere séptico.

Cuando la punción lumbar puede poner al paciente en riesgo de descompensación respiratoria o cardiovascular, se puede iniciar la antibióticoterapia y diferir la punción lumbar hasta que el RN esté más estable.

El aumento de la celularidad y una glucorraquia inferior a los dos tercios de la glucemia sugieren meningitis bacteriana. Sin embargo la normalidad de los parámetros citoquímicos no descarta meningitis ya que en líquidos normales se han aislado gérmenes en el examen directo o cultivo.

- **Urocultivo:** Tiene su mayor rendimiento en niños mayores de 72 hs. de vida. Se aconseja la toma de muestra por punción suprapúbica, en lo posible bajo control ecográfico. En caso de no ser posible, una muestra por cateterismo recién efectuado es útil.
- **Aspirado traqueal:** Para el examen directo y cultivo es útil en las primeras 12 hs. de vida. Identifica el 44 % de RN con neumonía que tienen hemocultivo negativo.
- **Otros Cultivos:** La identificación de gérmenes en fosas nasales, nasofaringe, piel, ombligo, materia fecal, indican colonización pero no implican la existencia de infección sistémica. La presencia de gérmenes en el examen directo o cultivo de aspirado gástrico al nacer indican contaminación del líquido amniótico pero no infección en el RN.

- **Detección de antígenos Bacterianos:** Permite un diagnóstico específico y rápido en infecciones por SGB, neumococo, Haemophilus influenzae y Meningococo. La aglutinación del látex es la más simple y rápida y la que tiene mayor sensibilidad y especificidad. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de falsos positivos en RN asintomáticos.

#### 4.14.2 Pruebas no específicas

Las determinaciones evaluadas por los distintos autores que mayor utilidad demostraron y sus valores considerados normales (VN) son:

- Recuento de Glóbulos Blancos: VN 5.000-20.000
- Recuento de Neutrófilos: VN 1.800-7200
- Recuento de Neutrófilos inmaduros: VN 600-1.500
- Índice inmaduros/totales: VN < 0.2
- Recuento de plaquetas: VN > 150.000
- Eritrosedimentación globular: VN 3-15 mm/h.
- Proteína C Reactiva: VN < 1,6 mg/dl

Estos valores tienen amplias variaciones debido a que cambian a lo largo de las horas y días de vida. Estas determinaciones, utilizadas aisladamente o en combinación, tienen un alto valor predictivo negativo. Efectuados en forma seriada son útiles para la suspensión del tratamiento en RN con sospecha de sepsis, cultivos negativos y evolución clínica favorable. (1, 2, 3, 4, 35, 36, 39, 45, 46,47)

**Proteína C Reactiva:** La proteína C reactiva es un polipéptido de fase aguda, que se sintetiza en el hígado, cuya concentración en el plasma aumenta, entre 25 a 1000 veces, en respuesta a estímulos de diversa índole que desencadenan una respuesta inflamatoria, como las infecciones, cirugía, trauma, irritantes, químicos, temperaturas extremas y otras condiciones inflamatorias.

Cuando un invasor es suficiente para perturbar la capacidad defensiva de los fagocitos y de los componentes humorales del organismo, se desencadena una reacción generalizada, coordinada e inespecífica denominada respuesta de fase aguda. Esta respuesta aumenta o disminuye la concentración y función de componentes humorales defensivos que colectivamente se denominan proteínas de fase aguda, entre ellas se encuentran la proteína C reactiva, amiloide A sérico, haptoglobina, ceruloplasmina, fibrinógeno, entre otros. Estas proteínas aumentan el número y función de células fagocíticas, facilitan la liberación de componentes humorales y celulares hacia el sitio de inflamación y dirigen el patrón de la respuesta inmune antígeno específica.

La determinación de la proteína C reactiva ha sido usada ampliamente en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades, siendo muy importante por la rapidez y magnitud de sus cambios. Entre las situaciones clínicas en que la proteína C reactiva ha demostrado mayor utilidad práctica destacan:

- Cirugías con alto riesgo de infección postoperatoria (cardiovasculares, abdominales, cadera, neurológicas)
- Infecciones de origen bacteriano (en infecciones virales su elevación es menor)
- Enfermedades reumatológicas
- Infarto agudo del miocardio

Las limitaciones de la proteína C reactiva se relacionan con el hecho de que forma parte de la respuesta inflamatoria desencadenada por mecanismos infecciosos y no infecciosos, por esta razón, debe usarse en forma racional, en el marco de una enfermedad y en asociación a otras pruebas diagnósticas. De esta forma, puede llegar a ser un valioso aporte en el proceso de diagnóstico y seguimiento de diversas entidades. Es de importancia señalar que sus valores no se ven afectados en presencia de desnutrición e inmunodeficiencia.

**Velocidad de Sedimentación:** La velocidad de sedimentación globular (VSG o VHS) es una medición común e inespecífica, que es usada usualmente como indicador de enfermedad activa. El incremento de su valor está en relación directa con la velocidad con que los hematíes se agregan y sedimentan; este fenómeno depende de varios factores como la disminución del número de los glóbulos rojos, el aumento del fibrinógeno plasmático, de otras proteínas de fase aguda y de ciertas globulinas. Fisiológicamente la VSG aumenta en ancianos, con la menstruación y el embarazo.

A menudo, el aumento de la VSG va paralelo al aumento de la proteína C reactiva, no obstante, ésta última es más confiable, en términos de su especificidad por la inflamación, debido a que su incremento y descenso suelen preceder al de la VSG y no está influida por factores dependientes de los glóbulos rojos e hipergamaglobulinemias.

#### **4.15 PROCALCITONINA. Fisiología y utilidad clínica de la procalcitonina**

La concentración plasmática de procalcitonina se eleva en los pacientes con sepsis, shock séptico y en reacciones inflamatorias sistémicas severas. Es muy útil para el seguimiento de la evolución de estos pacientes.

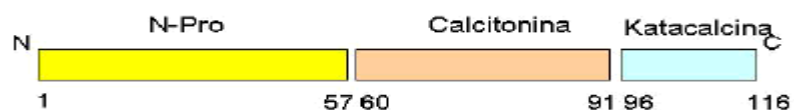
La PCT es un polipéptido de 116 aminoácidos y 13 kDa. Se compone de una región aminoterminal (pro), una región media (calcitonina), y una región carboxiterminal (katalcalcina). En condiciones normales se sintetiza en las células C del tiroides y tras un proceso proteolítico es secretada a la sangre como calcitonina activa, de manera que en sujetos sanos su concentración en plasma es indetectable ( $< 0,1$  ng/mL). En este caso el origen de la procalcitonina es extratiroideo, y posiblemente los macrófagos y monocitos de diversos órganos, por ejemplo hígado, son los responsables de su síntesis elevada y posterior liberación a la sangre.

Al contrario de la calcitonina no hay evidencias de que la PCT tenga función alguna en el metabolismo del fósforo y el calcio, aunque sí puede tenerla como regulador de citoquinas o como metabolito endógeno antiinflamatorio no esteroideo. Es una molécula muy estable, con una vida media ( $t_{1/2}$ ) de 24-30 horas (a diferencia de otras citoquinas inflamatorias con una  $t_{1/2}$  de minutos). El aumento de PCT plasmática es ya detectable a las 2-3 horas de la agresión inicial y alcanza un valor máximo entre las 6-12 horas. En ausencia de estímulos posteriores, los valores de PCT vuelven a la normalidad en los 3 días siguientes. Sin embargo, en pacientes con complicaciones los valores permanecen elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso. (9, 11, 16, 18, 19,20)

Los valores de PCT en orina fluctúan en un amplio rango. Parece que es degradada fundamentalmente por proteólisis siendo su eliminación renal minoritaria aproximadamente 1/3 de su concentración plasmática. Por este motivo la función renal no tiene un efecto significativo en el grado de excreción y los niveles plasmáticos de PCT no se ven afectados como consecuencia de una insuficiencia renal severa.

---

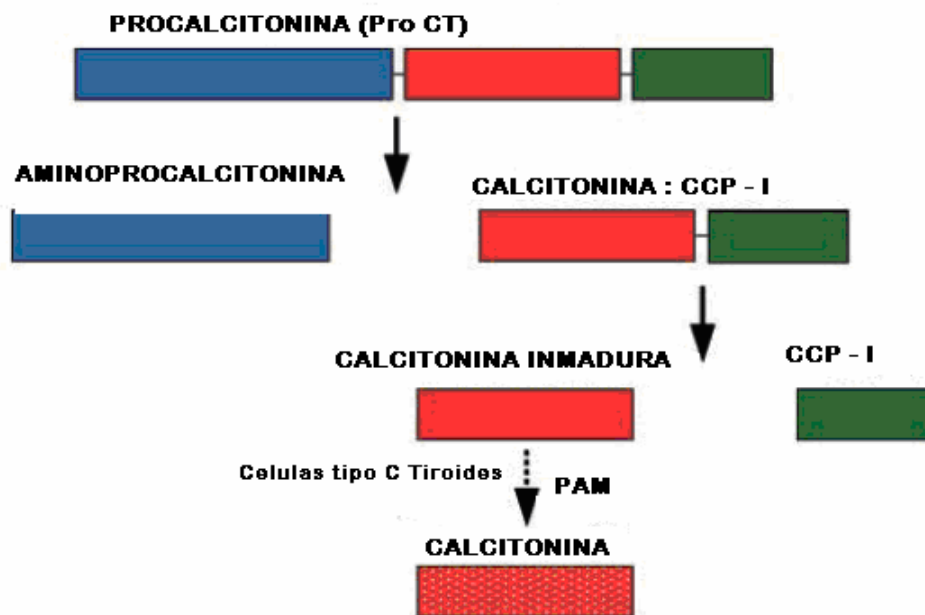
**Figura 1. Composición Química Procalcitonina (PCT)**



- Se compone de una región aminoterminal (pro), una región media (calcitonina), y una región carboxiterminal (katacalcina).

---

Figura 2. Ilustración del los precursores de calcitonina (PCT y péptidos)



- En las células C tiroideas, la calcitonina inmadura es convertida en calcitonina por la enzima convertidora peptidilglicina-monooxigenasa (PAM).

#### 4.16 PROCALCITONINA Y SEPSIS

El principal inductor de la PCT es la inflamación sistémica secundaria a una infección bacteriana. Pacientes con sepsis, shock séptico e inflamación sistémica de varias etiologías, como el fallo de disfunción multiorgánica, cursan con valores elevados de PCT. También se han detectado concentraciones elevadas en pacientes con malaria y en numerosos casos con infecciones fúngicas. (50, 51,52)

Las infecciones bacterianas que están localizadas en un único órgano o tejido y no tienen manifestaciones sistémicas, presentan valores normales de PCT (excepcionalmente pueden estar levemente aumentados, pero casi nunca superan los 2 ng/mL). Lo mismo ocurre en presencia de infecciones virales o reacciones inflamatorias de origen no infeccioso (ej: enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc). (22, 23, 35, 26, 27,28)

La concentración plasmática de los estados complicados de sepsis, en donde aparece una disfunción multiorgánica y los pacientes con sepsis severa o shock séptico, muestran una elevación muy importante de los valores de PCT frente a estadios previos, pudiendo en algunos casos superar los 1000 ng/mL. Una de las indicaciones más importantes para la determinación de la PCT es la monitorización de pacientes con infecciones sistémicas activas y su evaluación pronóstica. Así, un incremento o valores persistentemente elevados de PCT indican mantenimiento de la infección y sugiere mal pronóstico. Por el contrario, la disminución de los valores de PCT sugiere que la infección está bajo control y un buen pronóstico, por ejemplo puede indicar el éxito de la eliminación del foco infeccioso, bien por vía quirúrgica o por una adecuada terapia antibiótica. (48)

**Tabla 5. Rangos de referencia para PCT**

| <b>PACIENTE</b>                                                                | <b>PCT (ng/ml)</b>                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Individuos Sanos (&gt; 3 días vida)</b>                                     | <b>&lt;0.05</b>                      |
| <b>Proceso inflamatorio crónico y Enfermedades auto inmunes</b>                | <b>&lt;0.5</b>                       |
| <b>Infecciones Virales</b>                                                     | <b>&lt;0.5</b>                       |
| <b>Infección bacteriana localizada Leve a moderada</b>                         | <b>&lt;0.5</b>                       |
| <b>SIRS, trauma múltiple, quemados</b>                                         | <b>0.5-2</b>                         |
| <b>Infección bacteriana severa, sepsis, Múltiples padecimientos en órganos</b> | <b>&gt;2 (frecuentemente 10-100)</b> |

Una especial atención merece los neonatos. Los niveles de PCT aumentan fisiológicamente en neonatos durante los primeros días de vida, de manera que sus rangos de referencia son diferentes a los de los adultos (Ver tabla). Alcanzan el rango de normalidad de adulto al tercer día del nacimiento. (19)

**Tabla 6. Rango normal de PCT en neonatos**

| Edad en Horas | PCT (ng/ml) | Edad en Horas | PCT (ng/ml) |
|---------------|-------------|---------------|-------------|
| 0 – 6         | 2           | 30 – 36       | 15          |
| 6 – 12        | 8           | 36 – 42       | 8           |
| 12 – 18       | 15          | 42 - 48       | 2           |
| 18 – 30       | 21          |               |             |

La PCT también sirve como marcador de sepsis neonatal, puesto que, aunque estos valores sean muy elevados, los niveles de PCT claramente exceden estos rangos de referencia en presencia de una infección. (19,27, 28,30,31)

Las concentraciones de PCT pueden medirse de forma semicuantitativa o cuantitativamente mediante un ensayo bioquímico que forma parte de un kit comercial. El kit de medición semicuantitativa de PCT (B.R.A.H.M.S. PCT-Q®) se basa en inmunocromatografía de un paso con un marcador inmunológico; es más rápido, pero da sólo 4 intervalos de resultados (<0,5, 0,5-2, 2-10, y >10 ng/mL). Los kits de medición cuantitativa manual de PCT utilizan la inmunoluminiscencia de un paso con dos anticuerpos monoclonales frente a la PCT. El límite de detección de esta prueba inmunoluminométrica (B.R.A.H.M.S. PCT LUMItest®) es de 0,1 ng/mL, siendo de 0,02 ng/mL en el inmunoanálisis homogéneo cuantitativo automatizado (B.R.A.H.M.S. PCT KRYPTOR®). Aunque la determinación analítica urgente es la preferible para poder tomar decisiones clínicas lo más rápidamente posible, la vida media de la PCT una vez extraída del cuerpo es lo suficientemente prolongada (unas 24 horas) como para ser almacenada algún tiempo a la espera de su análisis. La duración del análisis oscila entre los 30 y 90 minutos según la técnica empleada. Las indicaciones actuales de la determinación analítica de la PCT en el manejo clínico del paciente crítico-agudo grave se resumen en las tablas I y II.

### **Principales Indicaciones Para Determinación de Procalcitonina**

- Diagnóstico precoz de las infecciones graves bacterianas y fúngicas (sepsis)
- Diagnóstico diferencial de las infecciones causadas por virus.
- Pronóstico. Evaluación de la gravedad y repercusión orgánica de las infecciones. Puede identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de morir.
- Seguimiento del curso clínico en pacientes con riesgo de infección/sepsis: diagnóstico de complicaciones infecciosas en pacientes con compromiso inmunitario y postquirúrgicos.
- Seguimiento del curso clínico de la sepsis y de la respuesta terapéutica a los antimicrobianos, cirugía y otros tratamientos.

Si buscamos un argumento a favor de su empleo clínico que contrarreste y justifique su coste, podemos comparar la PCT con otros indicadores biológicos similares, las troponinas, que ayudan a identificar grupos de pacientes con elevado riesgo de morbilidad en el contexto de la cardiopatía isquémica con un síndrome coronario agudo. La determinación analítica de las troponinas supone un coste incluso superior en su totalidad, si consideramos la incidencia de este síndrome cardíaco. Además recientemente se ha puesto de manifiesto que los infartos miocárdicos originan anualmente en EEUU un número de muertes similar al que causan los cuadros de sepsis grave, observándose incluso un incremento progresivo en su incidencia relacionada con el envejecimiento de la población. Hay que insistir en el hecho de que cuanto antes se diagnostique una infección grave antes puede ser tratada. Se ha demostrado que una antibioterapia adecuada y precoz puede salvar vidas. (9, 18, 19,25)

## **COMPARACIÓN DE LA PCR Y PCT**

La Proteína C Reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda y, al igual que la PCT, es un excelente marcador de infección bacteriana, siendo su determinación rápida y fácil de realizar. La PCR tiene una cinética más lenta que la PCT lo que le hace menos útil en el diagnóstico agudo. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 2-3 h después del estímulo inicial, la PCR lo hace alrededor de las 12 horas, cuando la PCT alcanza su máximo. El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, de forma que los valores plasmáticos pueden permanecer elevados aún cuando la infección está remitiendo. A diferencia de la PCT, la PCR también es inducida por estados inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas menores o infecciones víricas, de manera que aunque es más sensible que la PCT también es menos específica. La PCR alcanzaría niveles máximos en infecciones severas y sepsis, por lo que no sería útil en el seguimiento y pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, esta alta sensibilidad es útil en el diagnóstico diferencial entre SIRS y sepsis, donde los valores de PCT no son totalmente discriminatorios. (12, 13, 15, 24,31)

## **5. OBJETIVO:**

Describir la utilidad de la procalcitonina (PCT) en el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana con respecto a la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y recuento de glóbulos blancos en los recién nacidos menores de 7 días de edad atendidos en la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt en el periodo de marzo-mayo del 2006.

## **6. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

**6.1 Tipo de Estudio:** Transversal.

**6.2 Unidad de Análisis:** Muestras de Sangre y Clínica de los Recién Nacidos.

**6.3 Población:** Todos los recién nacidos, menores de 7 días de vida, atendidos en la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt en el periodo del 15 de marzo al 15 de mayo del 2006. **Muestra:** 40 Recién Nacidos, menores de 7 días de vida, atendidos en la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, calculado por conveniencia, divididos en 2 grupos.

**GRUPO I:** 20 recién nacidos a término o pretérmino con factores de riesgo prenatales o perinatales materno-fetales y signos clínicos de infección. **GRUPO II:** 20 recién nacidos a término o pretérmino sin factores de riesgo ni signos clínicos de infección, que se encuentren sanos, ingresados en la Unidad de Neonatología ( Transición), los cuales serán tomados como grupo control.

**Criterios de Inclusión grupo I:** Todo recién nacido de sexo masculino o femenino, a término o pretérmino que tuviera antecedentes maternos de corioamnionitis, ruptura prematura de membranas >24h, fiebre materna, infección del tracto urinario y fetidez de liquido amniótico y signos clínicos de infección (según último Consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax) que serán definidos como la presencia de 3 o mas de los siguientes:

- Distres Respiratorio, taquipnea, apnea y cianosis
- Taquicardia y bradicardia
- Poca perfusion o Hipotensión
- Poco alimento, poca ganancia de peso
- Ictericia, hepatoesplenomegalia, distensión abdominal.
- Hipotonia, convulsiones
- Irritabilidad y letargia

Y que además no haya recibido tratamiento antibiótico previo

**Criterios de exclusión grupo I:** Todo recién nacido que no sea aprobado o le sea retirado el consentimiento informado por parte de la persona que tenga la patria potestad.

**Criterios de Inclusión grupo II:** Todo recién nacido sano de sexo masculino o femenino, a término o pretérmino y menor de 7 días de vida.

**Criterios de Exclusión grupo II:** Todo recién nacido sano que luego de 1 intento por sacar la muestra de sangre, no sea posible la obtención de la misma y todo recién nacido que no sea aprobada su participación en el estudio o le sea retirado el consentimiento informado por parte de la persona que tenga la patria potestad.

Para definir Sepsis Neonatal Temprana en el presente estudio se utilizaron factores de riesgo materno-fetales asociados y criterios clínicos establecidos en los criterios de inclusión según el último Consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax.

#### 6.4 Definición y operacionalización de la(s) variable(s) a estudiar o medir.

| Variable                         | Definición Conceptual                                                                                                                                                                                                                                                              | Definición Operacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Escala                  | Unidad de Medida       | Instrumento a Utilizar                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Procalcitonina (PCT)</b>      | <p>Proteína incluida dentro de la familia de proteínas CAPA, compuesta por 116 aminoácidos, codificada por el gen CALC-I localizado en el cromosoma 11 que lo codifica.</p> <p>Marcador importante de Sepsis.</p>                                                                  | <p><b>PCT &lt; 0,5 ng/mL:</b> no excluye infección ya que esta puede ser localizada y no sistémica.</p> <p><b>PCT ≥ 0,5 ng/mL &lt; 2 ng/mL:</b> Posible sepsis, moderado riesgo progresar a sepsis severa.</p> <p><b>PCT ≥ 2 ng/mL &lt; 10 ng/mL:</b> Sepsis probable, riesgo de progresar a Sepsis Severa.</p> <p><b>PCT ≥ 10 ng/mL:</b> Alta probabilidad de Sepsis Severa y Shock Séptico.</p> | <b>NOMINAL CONTINUA</b> | Concentración en ng/mL | El B•R•A•H•M•S PCT-Q. Es un test inmunocromatográfico |
| <b>Proteína C Reactiva (PCR)</b> | <p>Factor importante de los elementos de la respuesta de fase aguda. Su concentración aumenta en muchos estados inflamatorios o de daño tisular. Sintetizada por hepatocitos en respuesta a la liberación de citoquinas llegando a elevarse de hasta 100 veces su valor basal.</p> | <p><b>&gt; 6 mg/ml (elevada ante la presencia de inflamación o enfermedad infecciosa bacteriana.</b></p> <p><b>&lt; 5 mg/ml (normal)</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>NOMINAL CONTINUA</b> | Mg/L                   | Ensayo Usado en Hospital Roosevelt.                   |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |                         |                       |                                                |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|
| <b>RECuento DE GLOBULOS BLANCOS</b>        | Recuento de la cantidad de Leucocitos presentes en el plasma, que se usa para monitorizar, trastornos de la inmunidad e infección. Ofrece información sobre la capacidad del organismo para combatir infecciones. | > <b>20,000mil/mm<sup>3</sup></b><br><b>(Leucocitosis)</b><br>o<br>< <b>5,000mil/mm<sup>3</sup></b><br><b>(Leucopenia)</b> | <b>NOMINAL CONTINUA</b> | <b>Mm<sup>3</sup></b> | Ensayo Usado en Hospital Roosevelt             |
| <b>VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR</b> | Prueba hematológica de laboratorio que consiste en calcular el tiempo que tardan los hematies, de un tubo con sangre anticoagulada, en sedimentarse en el fondo del tubo.                                         | > <b>20mm/hr</b><br><b>elevada (proceso inflamatorio).</b><br><br>< <b>20mm/hr</b> es <b>Normal</b>                        | <b>NOMINAL CONTINUA</b> | <b>Mm/hr</b>          | <b>Técnica utilizada en Hospital Roosevelt</b> |

## 6.5 Descripción detallada de las técnicas y procedimientos e instrumentos utilizados.

- **GRUPO I:** Los recién nacidos que pertenecían a este grupo luego de ser evaluados clínicamente y haber identificado factores de riesgo presentes, se les extrajo una muestra de sangre para las pruebas que normalmente se le realizan en el hospital (Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación, Recuento de Glóbulos Blancos y Hemocultivo) y 2 centímetros extras para la prueba de Procalcitonina, las muestras fueron procesadas en el laboratorio de serología, hematología y microbiología, únicamente la muestra para medir la Procalcitonina, luego de ser centrifugada en el laboratorio fue medida con el kit especial por la investigadora.
- **GRUPO II:** A los recién nacidos que pertenecían a este grupo por ser niños sanos se procedió a extraer la muestra de sangre, previo haber obtenido el consentimiento informado. A este grupo únicamente se les realizaron las pruebas de Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación, Recuento de Glóbulos Blancos y Procalcitonina.

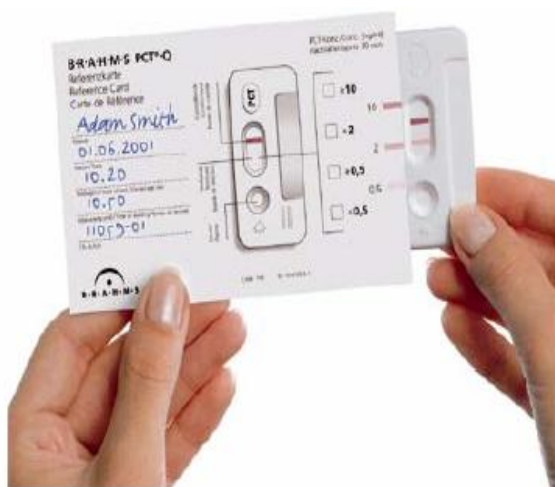
## DETERMINACION DE PROCALCITONINA SEMICUANTITATIVA CON EL SISTEMA INMUNOCROMATOGRAFICO BRAHMS PCT-Q DE UN PASO.

El B•R•A•H•M•S PCT-Q es un test inmunocromatográfico usado para la medición semicuantitativa de la PCT (procalcitonina) para el diagnóstico y control de terapias en caso de graves infecciones bacterianas y septicemia. B•R•A•H•M•S PCT-Q es un sistema de test con un tiempo de incubación de sólo 30 minutos que no depende de aparato alguno ni requiere calibración alguna. En el test se utiliza anticuerpos monoclonales (tracer) de anticatocalcina de ratón conjugada con oro coloidal y anticuerpos policlonales (fase sólida) de anti-calcitonina de oveja.

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

### Procedimiento del Examen:

- Extraer 2 cc de sangre del paciente.
- Centrifugar para obtener el suero.
- Pipetar 200 uL de suero/plasma dentro de la cavidad redonda, registre la hora en la tarjeta de referencia.
- Incube a temperatura ambiente por 30 minutos.
- Después de los 30 minutos (max. 45 minutos) determine el rango de concentración en la muestra comparando la intensidad del color de la banda con los bloques de colores en la tarjeta de referencia.



Bandas de color en la tarjeta de referencia.

Concentración en ng/mL

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

## Interpretación de Resultados:

### Diagnostico de una infección Sistémica/Sepsis

- **PCT < 0,5 ng/mL:** Advertencia: Los niveles de PCT inferiores a 0.5 ng/ml no necesariamente excluyen una infección ya que las infecciones localizadas (sin signos sistémicos) pueden estar relacionadas con estos bajos niveles. También si la medición de PCT tiene lugar poco después de la siguiente afección bacteriana (usualmente < 6 horas), estos valores pueden ser aún bajos. En este caso la PCT debe ser valorada nuevamente 6 – 24 horas más tarde.
- **PCT ≥ 0,5 ng/mL < 2 ng/mL:** Es posible una infección sistémica (sepsis), pero así mismo se conoce diversas condiciones para inducir la PCT (véase más abajo). Moderado riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa). El paciente debe ser monitoreado metódicamente, tanto clínicamente como reevaluando la PCT dentro de 6 – 24 horas.
- **PCT ≥ 2 ng/mL < 10 ng/mL:** Una infección sistémica (sepsis) es probable, a menos que sean conocidas otras causas. Alto riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa).
- **PCT ≥ 10 ng/mL:** Importante respuesta inflamatoria sistémica debida casi exclusivamente a una severa fiebre séptica bacteriana o a un choque séptico Alta probabilidad de una sepsis severa o de un choque séptico.
- **Las determinaciones de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y recuento de glóbulos blancos fueron realizadas con los procedimientos de rutina del laboratorio de hematología y serología del Hospital Roosevelt.**

### 6.6 Aspectos éticos de la investigación:

Conceptualmente el consentimiento informado (CI) puede definirse como la conformidad o asentimiento del paciente (y/o padre, tutor o encargado) a que se le realice o no, un procedimiento médico, terapéutico o quirúrgico luego de haber recibido y entendido toda la información necesaria para tomar una decisión libre e inteligente.

La investigación fue presentada al comité de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt, y se utilizó el consentimiento informado en los padres de los pacientes en estudio, previa explicación de la importancia del estudio y el procedimiento a realizarse, por parte del médico investigador. (Ver Anexo)

### **6.7 Alcances y limitaciones de la investigación:**

Los resultados deben ser evaluados de acuerdo al contexto en el cual fueron obtenidos, en nuestro medio el diagnóstico de sepsis neonatal se hace clínicamente, razón por la cual se realizó de esa forma.

### **6.8 Plan de análisis, uso de programas y tratamiento estadístico de los datos.**

- Boleta de Recolección de Datos.
- Epi Info 3.3.2 febrero 2005
- Las variables proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y recuento de glóbulos blancos, se convirtieron a escalas nominal de normalidad y anormalidad, calculándose en las dos primeras Odds Ratio (OR), para determinar la asociación entre la variable y el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana. En el caso de la tercera, se calculó Chi cuadrado, porque el análisis se hizo en una tabla de 3x2.
- La procalcitonina se analizó a través del Test Exacto de Fisher, ya que hubo dos celdas con valores de 0.
- Los resultados se presentaron en gráficas de caja-línea y cuadros.

## 7. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS:

**Tabla No. 1: Características demográficas de los recién nacidos con sepsis y sanos.**

|                            | Sepsis       | Sanos         | Valor de <i>p</i> |
|----------------------------|--------------|---------------|-------------------|
| Sexo (M/F) en %            | 50/50        | 50/50         | 0.62              |
| Peso al nacer (gramos)     | 2,314 ± 776  | 2,708 ± 500   | 0.06              |
| Talla (cm)                 | 46.45 ± 3.75 | 49 ± 2.05     | 0.01              |
| Perímetro cefálico (cm)    | 31.7 ± 2.39  | 32.95 ± 1.38  | 0.10              |
| Edad gestacional (semanas) | 37 ± 2.49    | 37.75 ± 31.99 | 0.30              |

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

**Tabla No. 2: Valores de Procalcitonina (PCT) según rangos de referencias en los recién nacidos con sepsis y sanos.**

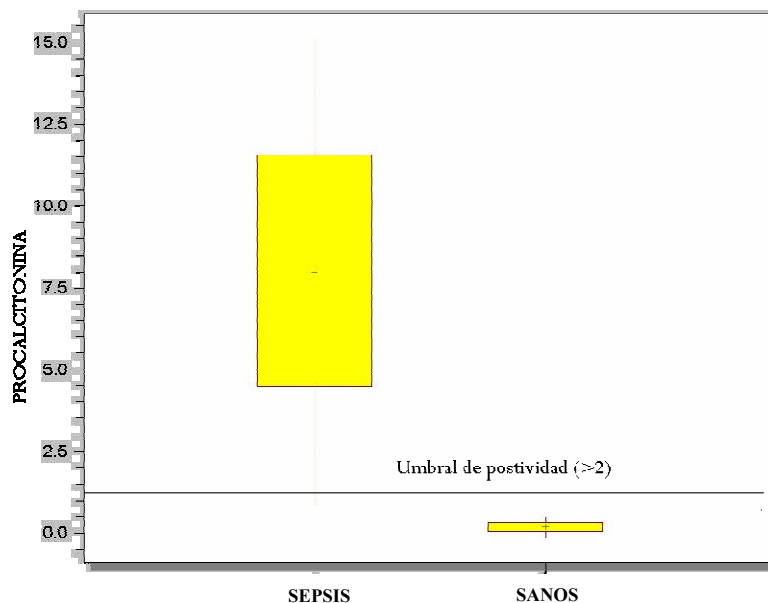
|               | Procalcitonina (ng/ml) |       |     |      |       |
|---------------|------------------------|-------|-----|------|-------|
|               | < 0.5                  | > 0.5 | > 2 | > 10 | Total |
| <b>Sepsis</b> | 0                      | 0     | 5   | 15   | 20    |
| <b>Sanos</b>  | 16                     | 4     | 0   | 0    | 20    |
|               | 16                     | 4     | 5   | 15   | 40    |

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

**Chi cuadrada = 40 ( $p < 0.05$ )**

**Gráfica 1:**

**Valores de procalcitonina en recién nacidos con sepsis y sanos ( $p < 0.01$ )**



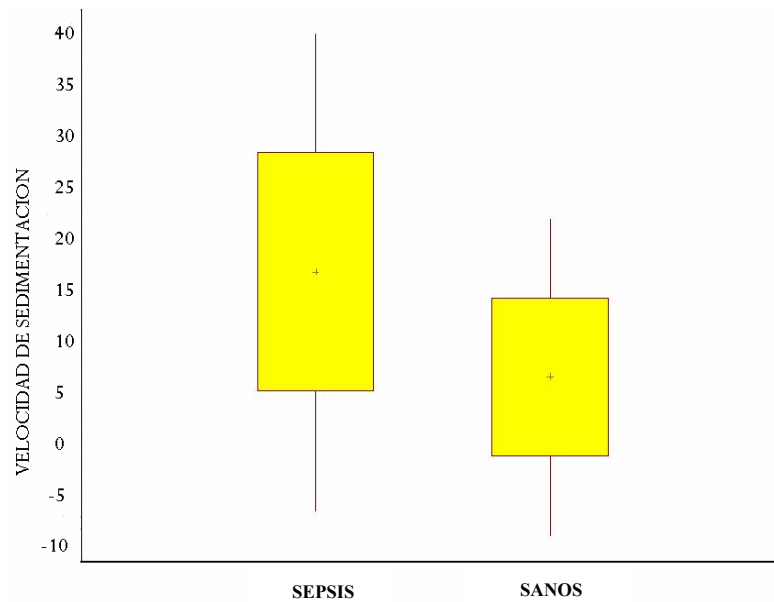
Fuente: Boleta recolección de datos

**Tabla No. 3: Valores y Porcentajes de velocidad de sedimentación (VS) en recién nacidos con sepsis y sanos.**

|                            |            | Sepsis      | Sanos       | TOTAL             |
|----------------------------|------------|-------------|-------------|-------------------|
| Velocidad de sedimentación | > 20 mm/h  | 10<br>83.3% | 2<br>16.7%  | 12(30%)<br>100.0% |
|                            | < 20 mm/hl | 10<br>35.7% | 18<br>64.3% | 28(70%)<br>100.0% |
|                            | TOTAL      | 20<br>50.0% | 20<br>50.0% | 40<br>100.0%      |

Fuente: Boleta recolección de datos  
**Odds Ratio 9.0 (CI<sub>95%</sub> 1.64 - 49.44)**

**Gráfica 2:**  
**Valores de velocidad de sedimentación en recién nacidos con sepsis y sanos (p=0.002)**



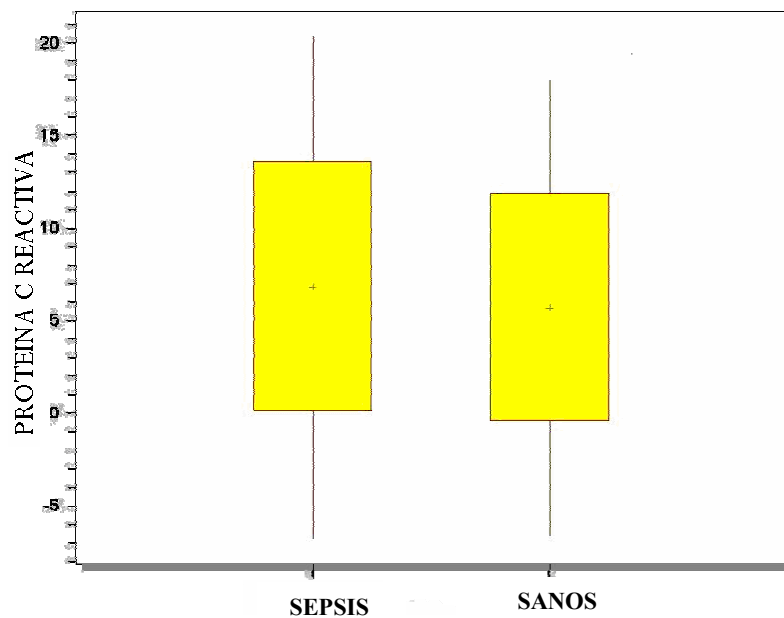
Fuente: Boleta recolección de datos.

**Tabla No. 4: Valores y Porcentajes de proteína C reactiva en recién nacidos con sepsis y sanos**

|                     |       | Sepsis      | Sanos       | TOTAL        |
|---------------------|-------|-------------|-------------|--------------|
| Proteína C Reactiva | > 6   | 11<br>52.4% | 10<br>47.6% | 21<br>100.0% |
|                     | < 5   | 9<br>47.4%  | 10<br>52.6% | 19<br>100.0% |
|                     | TOTAL | 20<br>50.0% | 20<br>50.0% | 40<br>100.0% |

Fuente: Boleta recolección de datos  
**Odds Ratio 1.22 (CI<sub>95%</sub> 0.353 - 4.24)**

**Gráfica 3:**  
**Valores de proteína C reactiva en recién nacidos con sepsis y sanos ( $p=0.59$ )**



Fuente: Boletea recolección de datos.

**Tabla No. 5: Valores y Porcentajes de recuento de glóbulos blancos en recién nacidos con sepsis y sanos**

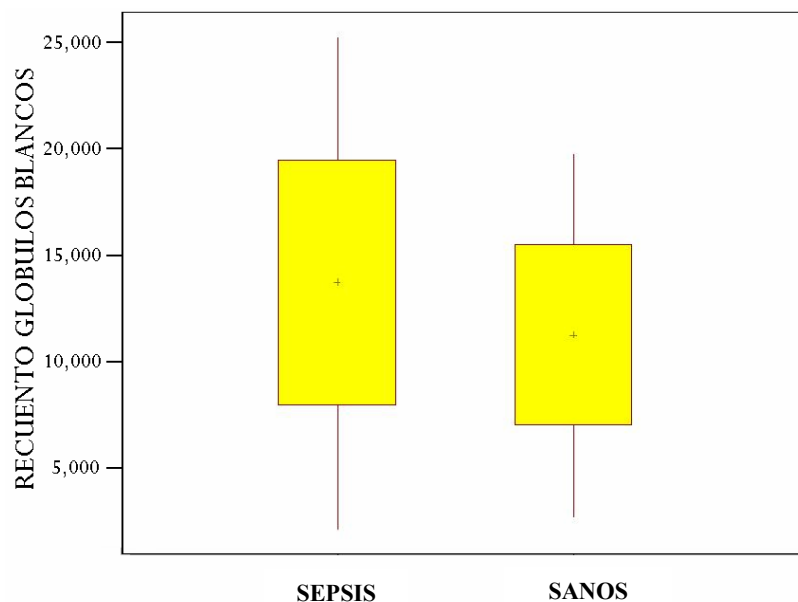
|                              |                                | Sepsis      | Sanos       | TOTAL        |
|------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Recuento de Glóbulos Blancos | > 20,000 mm <sup>3</sup>       | 3<br>75.0%  | 1<br>25.0%  | 4<br>100.0%  |
|                              | < 4,000 mm <sup>3</sup>        | 1<br>100.0% | 0<br>0.0%   | 1<br>100.0%  |
|                              | 4,000 a 20,000 mm <sup>3</sup> | 16<br>45.7% | 19<br>54.3% | 35<br>100.0% |
|                              | <b>TOTAL</b>                   | 20<br>50.0% | 20<br>50.0% | 40<br>100.0% |

Fuente: Boleta recolección de datos.

$$X^2 = 2.26 \text{ (} p=0.3235 \text{)}$$

**Gráfica 3:**

**Valores de recuento de glóbulos blancos en recién nacidos con sepsis y sanos ( $p=0.13$ )**



Fuente: Boleta recolección de datos.

**Tabla No. 6. Resumen General de Marcadores de Sepsis.**

| <b>Marcador</b>                                         | <b>Sepsis</b> | <b>Sanos</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------|
| <b>Procalcitonina</b>                                   |               |              |                          |
| Negativa                                                | 0             | 20           | 0                        |
| Positiva                                                | 20            | 0            |                          |
| <b>Proteína C Reactiva</b>                              |               |              |                          |
| Negativa                                                | 9             | 10           | 0.5                      |
| Positiva                                                | 11            | 10           |                          |
| <b>Velocidad de Sedimentación</b>                       |               |              |                          |
| Normal                                                  | 10            | 18           | 0.006                    |
| Elevada                                                 | 10            | 2            |                          |
| <b>Recuento Glóbulos Blancos (miles/mm<sup>3</sup>)</b> |               |              |                          |
| Leucocitosis                                            | 3             | 1            | 0.32                     |
| Leucopenia                                              | 1             | 0            |                          |
| Normal                                                  | 16            | 19           |                          |

## 8. ANÁLISIS, DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La sepsis neonatal, ocupa el cuarto diagnóstico más frecuente, con una mortalidad que se acerca al 50% entre los recién nacidos ingresados en la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.(26,27) La mortalidad general de 50% es elevada al compararse con lo reportado internacionalmente.(22,30) El planteamiento principal de el presente estudio era describir la utilidad de la procalcitonina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y recuento de glóbulos blancos en el diagnóstico clínico precoz de sepsis neonatal temprana. Debido a que el pronóstico va a depender en gran medida de una terapia antimicrobiana adecuada, es necesario disponer de indicadores sensibles y específicos en las primeras etapas de la enfermedad. (1, 8, 9)

En el presente estudio no se encontró diferencias significativas en las características demográficas en ambos grupos, lo cual los hace comparables (Ver tabla No. 1). El comportamiento de la procalcitonina en los recién nacidos con sepsis y los sanos fue estadísticamente diferente,  $p < 0.05$  (Ver tabla 2). Valores de procalcitonina  $< 2\text{ng/ml}$ , fueron considerados negativos y valores  $> 2\text{ng/ml}$  como positivos. Se encontró que la totalidad de los recién nacidos con sepsis tuvo procalcitonina elevada y ninguno de los sanos, lo que la hace una prueba altamente asociada al diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana (Ver tabla 2 y gráfica 1). La velocidad de sedimentación se asocia al diagnóstico clínico de sepsis cuando sus valores son superiores a  $20\text{ mm/h}$ , sin embargo valores normales de la misma no descartan el diagnóstico (Ver tabla 3 y gráfica 2). Se observó que la proteína C reactiva no se asocia con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, al igual que el recuento de glóbulos blancos (Ver tablas 4 y 5 y gráficas 3 y 4).

Los resultados de este estudio deben ser evaluados de acuerdo al contexto en el cual fueron obtenidos, en nuestro medio el diagnóstico de sepsis neonatal se hace clínicamente, razón por la cual se realizó de esa forma.

## **9. CONCLUSIONES**

9.1 La procalcitonina mostró una alta asociación con el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana.

9.2 La velocidad de sedimentación con valores superiores a 20 mm/h, se asocia al diagnóstico clínico de sepsis, sin embargo valores normales de la misma no descartan la ausencia de infección.

9.3 La proteína C reactiva y el recuento de glóbulos blancos mostraron resultados similares en ambos grupos, considerándose sin ninguna asociación con el diagnóstico clínico de la sepsis neonatal temprana.

## **10. RECOMENDACIÓN**

10.1 Implementar la procalcitonina como un indicador en el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana, logrando de esta manera el tratamiento oportuno de los recién nacidos con sepsis, y mejorar el uso empírico de antibióticos.

10.2 Continuar rerealizando los cultivos en los recién nacidos con sepsis, especialmente con fines epidemiológicos y para la toma de decisiones futuras en la elección adecuada del antimicrobiano.

10.3 En caso de no contar con procalcitonina como prueba diagnóstica precoz, utilizar la velocidad de sedimentación, tomando en cuenta que valores elevados son altamente sugestivos de infección, no así los valores normales que no la descartan.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alda, M. Bacteriemias Neonatales, Experiencia en la Maternidad Sarda, Recomendaciones para su Manejo. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 1995, XIV, (1):37-44
2. Al-Nawas, B. y P.M. Shah. Procalcitonin in acute malaria. Eur J Med Res 1997 Dic; 2:206-208
3. Athhan, F. et al. Procalcitonin: a marker of neonatal sepsis. J Trop Pediatr 2002 Feb; 48(1):10-4
4. Behrman, R.E. et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 16 ed. Philadelphia: Harcourt Brace, 2000. 554 p
5. Brunkhorst, F.M. et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med 2000 Sep; 26 (3): 148-152
6. Carcillo, J.A. Pediatric septic shock and multiple organ failure. Crit Care Clin 2003; Mar-Apr; 19 (6):413-440
7. Casado, J. et al. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. Pediatr Crit Care Med 2003 Sep; 4:190-195
8. Casado, J. and A. Blanco. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. An Esp Pediatr 2001 Nov; 54: 69-73
9. Cheng, S.H. y K.M. Chui. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 Feb; 77:221-227
10. Chiesa, C. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998 Mar; 26(3):664-672
11. Claeys, R. et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. Crit Care Med 2002 Mar; 30(4): 757-762
12. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. 2ª.: 2002: Ginebra. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres Humanos. <http://www.bioetica.ops-oms.org/E/docs/CIOMS.pdf>

13. Dandona, P. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Apr; 79(6):1605–1608
14. Davis, T.E. Serum Procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 Oct; 88(1):670-671
15. Department of Child and Adolescent Health and Development World Health Organization. 1<sup>a</sup>.: 2002; Geneva, Explore Simplified Antimicrobial Regimens for the Treatment of Neonatal Sepsis. Washington, 2002. [www.who.int/child-adolescent-health/New\\_Publications/NEONATAL/WHO\\_FCH\\_CAH\\_04.1.pdf](http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/NEONATAL/WHO_FCH_CAH_04.1.pdf)
16. Dollner, H. et al. Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early-onset sepsis. *Biol Neonate* 2001 Jun; 80(7):41–47
17. Enguix A. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001 Feb; 27 (1):211–215
18. Fernandez, A, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Aug; 22(3):895–903
19. Gendrel, D. et al: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999 Jul; 18 (3):875–881
20. Gendrel, D. et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatrics* 1996 Dic; 128 (3):570-573
21. Goldstein, B. and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Pediatr Crit Care Med* 2005 Feb; 6(1): 15-19
22. Gonzáles, N. et al. *Infectología Clínica Pediátrica*. 7 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2003. 737 p
23. Guibourdenche, J. et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002 Aug; 39:130–135

24. Han, Y.Y. et al. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003 Jan; 4(1):21–25
25. Hollenstein, U. et al. Serum Procalcitonin levels in severe *Plasmodium Falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Dic; 59(6):860-863
26. Hospital Roosevelt, Departamento de Pediatría, Unidad de Neonatología, Base de Datos, 2004. Guatemala
27. Hospital Roosevelt, Departamento de Pediatría, Unidad de Neonatología, Datos estadísticos. 2004. Guatemala.
28. International Pediatric Sepsis Consensus Conference, 4<sup>a</sup>.: 2002: San Antonio Texas. Definition for Sepsis an Organ Disfunction in Pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 6(1):1-8
29. Joram, N. et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* 2006 Feb; 91(1):65-66
30. Klaus, M y Fanaroff, A. *Cuidados del Recién Nacido de Alto Riesgo*. 5 ed. Philadelphia, Pennsylvania: Mc Graw-Hill Interamericana, 2003. 401p
31. Lapillonne, A. et al. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998 Jan; 351:1211–1212
32. Leclerc, F. et al. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2003 Mar; 4(2):264–266
33. López, R. et al. Bacteriemias verticales: ¿tratar o no tratar? *An Esp Pediatr* 2001 May; 54(2): 160 – 164
34. Meneghello, J. et al. *Pediatría Meneghello*, 5 ed, Chile. Editoria Médica Panamericana 2000. Vol 1, (pp.608-614)
35. Monneret, M. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997 Nov; 86(2):209-212
36. Moulin, F. et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch. Dis. Child.*, 2001 Apr; 84(4): 332 – 336
37. Mtitimila, E.I. y R.W. Cooke. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004495.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD004495.pub2.<http://www.updatesoftware.com/Abstracts/ab004495.htm>

38. Name, O. et al. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. Med Clin (Barc) 2002 Jul; 119(18):70-74
39. Orfali, J. Sepsis Neonatal. Nuevas Estrategias Terapéuticas. Revista Pediatría Electrónica. 2004 may-jun, 1 (1): 66-69. <http://www.revistapediatria.cl/vol1num1/pdf/sepsis.pdf>
40. Rao, S.C. M. Ahmed One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005091.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD005091.pub2.<http://www.updatesoftware.com/Abstracts/AB005091.htm>
41. Reinhart, K. et al. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. Intensive Care Med 2000 Aug; 26 (5):193–200
42. Resch, B. et al. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. Acta Paediatr 2003 Jan; 92(2):243–245
43. Rivers, E. et al. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity Can. Med. Assoc. J., 2005 Oct; 173(9): 1054 – 1065
44. Sarubbi, M.A. et al Bacteriemias neonatales por *Streptococo* beta hemolitico del grupo B: trece años de experiencia. Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda 2000 May; 19(2): 52-59
45. Selberg, O. et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. Crit Care Med 2000 Aug, 28(8):2793-2798
46. Stoll, B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002 Aug; 110(2):285–291
47. Thomson, A.P. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents 2002 Jan; 20 (1):1–9
48. Volante E, et al. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; Jan 16, 2(3):13–16
49. Woods, D. New Born Care Manual. Aldo Campana 2005, 27(2): 8-12. [http://www.gfmer.ch/PEP/NCM\\_Contents.htm](http://www.gfmer.ch/PEP/NCM_Contents.htm)

## **12. ANEXOS**

### **Anexo 1.**

#### **Consentimiento Informado**

##### **Introducción:**

Por medio de la presente nota se pretende invitarle de la manera mas atenta a permitir la participación de su hijo/a en un estudio científico que busca lograr el diagnostico precoz de las Infecciones Bacterianas (Sepsis Neonatal Temprana) en los recién nacidos. En este estudio se sacará una muestra de sangre, para medir la proteína Procalcitonina y determinar su utilidad para el diagnostico temprano de la infección bacteriana en los recién nacidos (Sepsis Neonatal Temprana).

El documento que usted leerá a continuación pretende informarle sobre las características del estudio, para que usted tome la decisión si permite o no la participación de su hijo/a.

En este estudio a su hijo/a se le sacará una muestra de sangre. Si su hijo/a presenta riesgos para una infección únicamente se sacarán 2 centímetros adicionales de sangre a los que normalmente se le extraen en el hospital, si su hijo/a no presenta riesgo y es un recién nacido sano se sacarán 5 centímetros de sangre. Estas muestras serán analizadas en el laboratorio y a todas se les realizara la prueba de la proteína Procalcitonina.

##### **Antecedentes:**

La Sepsis Neonatal Temprana es una infección en los recién nacidos menores de 7 días de vida, la cual en su mayoría de veces se produce por problemas ocurridos durante el embarazo, el parto o la atención del niño al nacer. Dicha infección es provocada por diferentes bacterias que invaden la sangre del recién nacido, alterando un gran numero de funciones de su cuerpo y la cual si no es tratada con antibióticos y otras medidas de ayuda puede llevar a la muerte de los niños sepsis, y los que logran permanecer vivos pueden sufrir daños en su cuerpo, la mayoría de las veces irreparables.

La mejor manera de evitar estos daños irreparables y la muerte en estos recién nacidos, es lograr el diagnostico temprano de la infección y de esta manera se les pueda iniciar el tratamiento antibiótico necesario, así como las diferentes medidas de soporte. Muchas veces los manifestaciones de los recién nacidos a la infección son de poca ayuda para el medico tratante, el recién nacido puede verse bien y estar infectado o lo contrario aparentar estar muy mal y no padecer realmente una infección. Por esta razón ante la sospecha de una infección a los recién nacidos se les realizan múltiples pruebas de laboratorio como ayuda para tomar una decisión adecuada.

Las pruebas de laboratorio que se realizan normalmente a los recién nacidos con sospecha de infección en esta Unidad de Neonatología son los siguientes: Proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación, Recuento de Glóbulos Blancos y Cultivos, presentando todos algún inconveniente. Por esta razón es necesario contar con una prueba diagnostica que no se eleve si el recién nacido esta sano, que sea confiable, rápida y que sus valores aumentados se deban a la presencia de una infección.

Lo que se plantea hacer en el presente estudio, si usted acepta que su hijo/a participe es sacar muestras de sangre para realizar una prueba de laboratorio extra a las que normalmente se realizan, llamada Procalcitonina, que es una proteína que circula en la sangre de los recién nacidos que padecen una infección, y que ayudara a poder diferenciar que recién nacidos están sepsis y poder iniciarles su tratamiento lo mas pronto posible, mejorando su supervivencia y secuelas de su enfermedad y que recién nacidos están sanos para que no reciban antibióticos innecesarios y puedan ir a su casa evitando permanencia hospitalaria innecesaria.

La prueba que se utilizara se llama BRAHMS PCT-Q, fabricada en Alemania, es una prueba rápida que se realizar en 30 minutos y se requieren únicamente 2 centímetros de sangre.

### **Propósito del Estudio:**

Se hace énfasis en que esta prueba de laboratorio es únicamente una ayuda diagnostica para el medico tratante, quien se basara en diferentes criterios para decidir si un recién nacido esta o no infectado. Lo que se pretende con el uso de esta prueba de laboratorio es ayudar al diagnostico temprano de la infección bacteriana en los recién nacidos (Sepsis Neonatal Temprana), demostrando que la Procalcitonina es una prueba confiable, que se eleva en pocas horas de iniciada la infección, fácil y rápida de realizar y de esta manera iniciar el tratamiento antibiótico necesario.

### **Diseño del Estudio:**

Este es un estudio transversal, es decir que solo se hace una medición en el tiempo en cada sujeto a estudio, y es además un estudio que llena todos los criterios necesarios de un trabajo serio y formal y que sus resultados sean tomados en cuenta para ser utilizados en demás recién nacidos que padezcan infección.

Si usted tomara la decisión de permitir que su hijo/a participe en este estudio, seria parte del estudio únicamente en le momento en que se extrae la muestra de sangre. El estudio durara 4 semanas y los participantes en le estudio serán 40 recién nacidos menores de 7 días de vida, divididos en 2 grupos. El grupo I serán recién nacidos que tengan factores de riesgo de infección y que además tengan alteraciones clínicas, a quienes se les sacara una muestra de sangre de 2 centímetros adicionales a los 6 a 8 centímetros que normalmente se sacan en le hospital, la muestra será sacada por médicos residentes o internos que laboran en el hospital. El grupo II serán recién nacidos que no tengan factores de riesgo ni alteraciones clínicas, es decir que estén sanos a quienes se les sacaran 5 centímetros de sangre de las venas del dorso de la mano, solo se hará un intento para obtener la muestra por parte de los investigadores. A todos se les realizaran las diferentes pruebas de laboratorio una sola vez.

**Su cooperación:**

Usted cooperará con el estudio, dejando que a su hijo/a se le realicen las diferentes pruebas de laboratorio, para lo cual será necesaria la extracción de sangre. Dicho procedimiento será realizado una sola vez.

**Pueden participar en este estudio:**

Todos los recién nacidos ingresados a la Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, prematuros o a término, menores de 7 días de vida, de sexo masculino o femenino que tengan factores de riesgo materno-fetales y alteraciones clínicas o que no tengan factores de riesgo ni alteraciones clínicas, es decir que estén sanos, que los padres y/o encargados permitan su participación en el estudio, previo consentimiento informado.

**No pueden participar en este estudio:**

Los recién nacidos mayores de 7 días de vida, o que los padres y/o encargados de los recién nacidos no deseen su participación en el estudio, o que por cualquier motivo no puedan llevar el adecuado proceso del consentimiento informado, recién nacidos que hayan recibido tratamiento antibiótico previo.

**Usted es responsable de:**

Solicitar le sean proporcionados los resultados obtenidos en la presente investigación.

**Riesgos, Molestias o Efectos Adversos:**

Durante la extracción de las muestras de sangre, el recién nacido sentirá únicamente el dolor propio del procedimiento. No se espera que existan complicaciones pues se tomarán todas las medidas higiénicas necesarias (asepsia y antisepsia), y el procedimiento será realizado por personal de médicos residentes o internos del hospital en el caso de los niños con infección y por los investigadores en el caso de los niños sanos. Sin embargo el recién nacido puede presentar un morete en el área de la punción, el cual será pasajero resolviendo solo en unos pocos días.

**En caso de un efecto adverso no previsto:**

No se prevee ningún efecto adverso al sacar la muestra de sangre, que será la única intervención que se realice. El tratamiento proporcionado a su hijo/a será el mismo, sin que la realización del presente estudio interfiera.

**Beneficios Supuestos:**

- Diagnóstico temprano de las infecciones bacterianas en los recién nacidos
- Uso temprano de Antibióticos

**Participación Voluntaria:**

Usted permite la participación de su hijo/a voluntariamente, y aceptara que ingrese en cualquiera de los dos grupos, según amerite, puede negarse a que su hijo/a participe o salirse del estudio en cualquier momento que lo desee, y se realizaran únicamente las pruebas que tradicionalmente se hacen en el hospital si su hijo/a presenta factores de riesgo o alteraciones clínicas de infección, si su hijo es un recién nacido sano no se le sacara ninguna muestra de sangre, sin afectar de manera alguna su relación con los médicos de este hospital o en el tratamiento de su hijo/a. Para la realización de esta prueba de laboratorio usted no tendrá que gastar, se le realizara la prueba a su hijo/a libre de cualquier pago.

**Compensación por su participación:**

Usted no recibirá ninguna compensación de dinero por participar en este estudio. Únicamente se le proporcionaran los resultados que se obtengan de su hijo/a en casa se permita su participación.

**Publicación y Confidencialidad:**

Usted acepta voluntariamente, sin presión alguna la realización a su hijo/a de las diferentes pruebas de laboratorio, sabiendo que sus datos serán manejados únicamente por los investigadores en completa confidencialidad.

Si existe alguna duda debe comunicarse con:

Dra. Gladys Zamara Ramos del Cid  
Celular: 59187754

Dr. Carlos Manuel Pérez Valdez  
Clínica: 24851964

Yo: \_\_\_\_\_

He recibido suficiente información sobre el estudio, ha leído el documento que se adjunta.

He podido hacer preguntas sobre el estudio, y las preguntas han sido respondidas para mi completa y plena información.

Manifiesto que deseo que mi hijo/a participe voluntariamente en el estudio

Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi hijo/a

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe en el estudio, por lo que firmo el presente consentimiento informado, recibiendo copia del mismo ya firmado.

Fecha: Guatemala, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2006

(Persona que tiene la patria potestad del niño)

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Numero de Cedula de Vecindad: \_\_\_\_\_ Extendida en: \_\_\_\_\_

(Testigo)

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Numero de Cedula de Vecindad: \_\_\_\_\_ Extendida en: \_\_\_\_\_

Investigador:

Nombre: Gladys Zamara Ramos del Cid

Firma: \_\_\_\_\_

Numero de Cedula de Vecindad: A-1 32751, extendida en Palencia, Guatemala.

**Anexo 2.**

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS  
GRUPO I**

FECHA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_ RM#: \_\_\_\_\_

SEXO: M ☐ F ☐

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

FECHA NACIMIENTO \_\_\_\_\_

PAN: TALLA: CC:

EDAD GESTACIONAL:

| FACTORES DE RIESGO                  | SI | NO |
|-------------------------------------|----|----|
| Corioamnionitis                     |    |    |
| Ruptura Prematura de Membranas >24h |    |    |
| Fiebre Materna                      |    |    |
| Infección del Tracto Urinario       |    |    |
| Fetidez de Liquido Amniótico        |    |    |

| CRITERIOS CLINICOS               | VALOR |  |
|----------------------------------|-------|--|
| Temperatura Corporal             |       |  |
| Frecuencia Cardiaca              |       |  |
| Frecuencia Respiratoria          |       |  |
| Recuento de Leucocitos           |       |  |
| Porcentaje Neutrófilos Inmaduros |       |  |

| Marcador | Valor |
|----------|-------|
| PCR      |       |
| PCT      |       |
| VS       |       |
| RGB      |       |

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS  
GRUPO II**

FECHA:\_\_\_\_\_HORA:\_\_\_\_\_RM#:\_\_\_\_\_

SEXO:    M    ☐                      F                      ☐

NOMBRE:\_\_\_\_\_EDAD:\_\_\_\_\_

FECHA NACIMIENTO\_\_\_\_\_

PAN:                      TALLA:                      CC:

EDAD GESTACIONAL:

| Marcador | Valor |
|----------|-------|
| PCR      |       |
| PCT      |       |
| VS       |       |
| RGB      |       |