



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
UNIDAD DE NEONATOLOGIA

"COMPARACION DE LA PROCALCITONINA Y LA
PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADORES
PRECOCES EN LOS RECIEN NACIDOS CON EL
DIAGNOSTICO DE SEPTICEMIA NEONATAL DE LA
UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL SERVICIO DE
PEDIATRIA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
DE MARZO A MAYO DEL 2007."

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA, JANET JUDITH BARRIGA LEON

ASESOR DE TESIS
D.RA. NANCY EDITH JUSTINIANI CEDEÑO



MÉXICO D.F. AGOSTO 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

DR LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ
COORDINACION DE ENSEÑANZA EN PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

DRA NANCY EDITH JUSTINIANI CEDEÑO
PEDIATRA-INFECTOLOGA
SERVICIO DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

**“COMPARACION DE LA PROCALCITONINA Y LA PROTEINA C REACTIVA COMO
MARCADORES PRECOCES EN LOS RECIEN NACIDOS CON EL DIAGNOSTICO
DE SEPTICEMIA NEONATAL DE LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL SERVICIO
DE PEDIATRIA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. DE MARZO A MAYO
DEL 2007.”**

“EL CONTENIDO Y LA PRESENTACION DE ESTA TESIS ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DEL AUTOR Y EL TUTOR DE LA MISMA, POR LO QUE SU PRODUCCION PARCIAL O TOTAL REQUIERE DE LA AUTORIZACION DE AMBOS POR ESCRITO.”

AGRADECIMIENTOS:

UN PROFUNDO AGRADECIMIENTO A MIS PADRES , POR SU APOYO INCONDICIONAL, PORQUE SIN ELLOS NO HUBIERA LOGRADO TODO LO QUE TENGO.

A MIS HERMANOS POR COMPRENDERME Y APOYARME.

A LA DRA NANCY E. JUSTINIANI CEDEÑO POR SU APOYO, ENSEÑANZA Y TIEMPO PARA LA REALIZACION DE ESTA TESIS.

AGRADEZCO EL APOYO DE TODA LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA Y PEDIATRIA, EN ESPECIAL A LOS MEDICOS ADSCRITOS DE NEONATOLOGIA, POR SU ENSEÑANZA Y APOYO.

A LOS NEONATOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, QUE SIN ELLOS NO HUBIERA SIDO POSIBLE TODO ESTO.

A LA DRA HORTA Y A SU EQUIPO DE LABORATORIO DEL SERVICIO DE PEDIATRIA POR SUS FACILIDADES PRESENTADAS PARA LA REALIZACION DE ESTA TESIS.

GRACIAS DIOS.

POR PERMITIRME LOGRAR MIS METAS Y PROPOSITOS.

CONTENIDO:

1. INTRODUCCION		1
2. MARCO TEORICO		2
DEFINICION DE SEPSIS Y CLASIFICACION.	2	
CARACTERISTICAS CLINICAS.		4
METODOS DIAGNOSTICOS PARA ESTABLECER TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.		
	6	
PROCALCITONINA .	7	
PROTEINA C REACTIVA.	10	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.		12
4. JUSTIFICACION.		13
5. HIPOTESIS		
6. OBJETIVOS.		15
7. MATERIAL Y METODOS.		16
7.1 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION		21
7.2 VARIABLES.		23
7.3 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.		24
7.4 .RECURSOS DISPONIBLES		27
8. FOTOGRAFIAS.		28.
9. RESULTADOS		32
10- GRAFICAS Y CUADROS.		39
11. DISCUSION		57
12. CONCLUSIONES		62
13. RECOMENDACIONES		64
14. ANEXOS.		65
15. GLOSARIO DE TERMINOS		69
16. BIBLIOGRAFIA.		71

INTRODUCCION

La sepsis neonatal es una de las causas comunes de morbilidad y mortalidad neonatal. Los niños que sobreviven pueden tener secuelas neurológicas importantes como consecuencia del compromiso al sistema nervioso central, choque séptico o hipoxemia secundaria. Al daño severo del parenquima pulmonar. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son proteínas de fase aguda, excelentes marcadores de infección bacteriana. El objetivo de este estudio es evaluar los niveles séricos de PCT y PCR para el diagnostico precoz de sepsis neonatal. Se han incluido 78 recién nacidos distribuidos en dos grupos: grupo A: grupo con sospecha de sepsis (incluyendo 54 pacientes). grupo B: grupo sin sospecha de sepsis (incluyendo 24 pacientes). En todos ellos se aplicara la PCT cuantitativa con el método inmunoluminometrico (Lumitest PCT ATOM S.A. BHRAMS Diagnostica) y la PCR por inmunonefelometria (Dabe Behring), para demostrar que tanto la PCT como la PCR son excelentes marcadores en el diagnostico precoz de sepsis neonatal y que los niveles séricos de la PCT en relación a PCR se elevan mas tempranamente, además de tener mejor sensibilidad y especificidad en sepsis neonatal.

Palabras clave: sepsis; procalcitonina; proteina C reactiva.

MARCO TEÓRICO

La sepsis neonatal es un síndrome clínico de bacteremia caracterizado por signos y síntomas de infección en el primer mes de vida.

La sepsis neonatal puede ser clasificada en dos tipos dependiendo del tiempo de presentación de los síntomas en sepsis temprana y tardía.

La sepsis temprana usualmente se presenta dentro de las 72 horas de vida, en casos severos el neonato puede, ser sintomático en útero (taquicardia fetal) o pocas horas después del nacimiento. La fuente de infección generalmente es el tracto genital de la madre. Clínicamente los neonatos se presentan con dificultad respiratoria y neumonía. La presencia de riesgos perinatales esta asociado con incremento en riesgo de sepsis temprana. (1,2,3)

La sepsis neonatal tardía usualmente se presenta después de las 72 horas de vida. La fuente de la infección puede ser. nosocomial o adquirida en la comunidad y los recién nacidos usualmente se presentan con septicemia, neumonía o meningitis. Varios factores predisponen a un incremento de riesgo para sepsis nosocomial e incluye admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales, bajo peso al nacimiento, prematurez, procedimientos invasivos, nutrición parenteral, ventilación mecánica etc. Dentro de los factores que incrementan el riesgo para sepsis adquirida en la comunidad incluyen pobre higiene, mal cuidado de cordón umbilical, alimentación con biberón y formulas lácteas.

En México y países en vías de desarrollo los agentes causales han variado y en

muchos hospitales ahora tiende a predominar la septicemia neonatal por gérmenes gram positivos, siendo mas frecuentes en .neonatos el choque séptico asociado a infecciones por Staphylococcus Epidermidis , candida lo cual tiene correlación directa con el tiempo de hospitalización y el empleo de instrumentación y medidas invasivas, principalmente catéteres intravasculares.

Los casos de septicemia neonatal perinatal por Streptococcus del grupo B y D, y por Listeria monocitogenes siguen siendo raros en México, sin embargo, las infecciones__por Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus coagulasa negativo, enterococos y otras enterobacterias se encuentra muy relacionado con brotes nosocomiales y presentación clínica tardía.

(2.3)

En el protocolo de investigación realizado por la Dra.Justiniani/Alcala, en el periodo comprendido entre Enero de 1992 a Mayo de 1999, se evaluó a 1095 pacientes la (832 neonatos y 253 pediátricos) la relación que existe entre factores de riesgo y septicemia y/o bacteremia de adquisición nosocomial en el servicio de pediatría del Hospital general de México O.D. con la finalidad de identificar los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia a septicemia y/o bacteremia de adquisición nosocomial. Encontrando que la asociación de 2 o mas factores de riesgo predispone aun alto Índice de infección, siendo la ruptura de membranas mayor a 6 hrs. catéter venoso central, ventilación mecánica y

aspiración de secreciones los factores de riesgo de mayor peso relacionado con septicemia y bacteremia.

Los signos de sepsis no son específicos y se necesita alta sospecha para él diagnóstico temprano. Los recién nacidos con sepsis pueden presentar uno o más de los siguientes signos y síntomas: hipotermia, distermia, letargia. Llanto débil, pobre succión, llenado capilar retardado, hipotensión, bradicardia, taquicardia, dificultad respiratoria, apnea. Hipoglucemia o hiperglucemia. Acidosis metabólica. Características clínicas específicas relacionadas con diferentes órganos y sistemas. Como por ejemplo.

Sistema nervioso central (SNC): fontanela anterior abombada, irritabilidad excesiva, hipoactivo e hiporeactivo, comatoso, crisis convulsivas.

Sistema cardiovascular: hipotensión, perfusión disminuida, choque.

Sistema gastrointestinal: intolerancia al alimento, vomito, diarrea, distensión abdominal, íleo paralítico, enterocolitis necrotante (ECN)

Hepático: hepatomegalia. Hiperbilirrubinemia con predominio de fracción directa.

Renal: falla renal aguda.

Hematológico: petequias, púrpura.

Piel: pústulas múltiples, abscesos, escleredema. Cambios de coloración en región umbilical.

La infección bacteriana en el periodo neonatal precisa de un diagnóstico precoz para establecer el tratamiento antimicrobiano oportuno. Se dispone de diferentes métodos: clínicos (factores de riesgo perinatal. sintomatología clínica), relación banda neutrofilos totales, reactantes de fase aguda (procalcitonina. PCR, fibronectina, fibrinogeno, haptoglobulina. inmunoglobulina M. etc.) y citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas. etc.) 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 cultivo positivo en sangre es el estándar de oro de sepsis, sin embargo se ve limitado por ser tardío y afectarse por el uso de antimicrobianos en la madre, un resultado negativo no descarta la patología, y en la mayoría de las veces no es posible esperar el crecimiento del germen para inicio del tratamiento antimicrobiano ya que podría ensombrecer el pronóstico de esta enfermedad, potencialmente mortal. (5,6)

Por ello, se han desarrollado un gran número de pruebas, con el objetivo de identificar precozmente al recién nacido infectado, sin embargo no existe en la actualidad una sola prueba de laboratorio que de forma aislada, haya demostrado adecuada sensibilidad y especificidad para identificar la infección. (18,19)

En el protocolo de investigación realizado por la Dra. Justiniani Barrientos durante el periodo de marzo de 1996 a 1997. en el servicio de pediatría del Hospital

General de México. Evaluaron velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva en 203 recién nacidos divididos en dos grupos; grupo control 100 recién nacidos, ambos sexos pretermino y término sanos y grupo problema 103 recién nacidos, ambos sexos, pretermino y termino con sospecha de sepsis neonatal. Encontraron aceleración de la VSG en 125 pacientes (61.5%), elevación PCR en 31 pacientes (15.2%) y solo en cuatro pacientes (1.9%). se observa alteración de ambas pruebas en la población total. Concluyendo entre otras cosas que ambos reactantes de fase aguda son importantes como indicadores precoces de infección neonatal. La velocidad de sedimentación globular se reporto acelerada en el 60% del grupo problema, sugiriendo que un recién nacido que presenta aceleración de la velocidad de sedimentación globular durante las primeras 24 hrs. de vida tiene 5 veces mas posibilidades de presentar infección neonatal, con una confiabilidad del 95% de 2.8 a 9.4 veces mas riesgo. La PCR se reporta con elevación en 26 pacientes del grupo problema y solo 11 pacientes de estos presentaron aglutinación en las primeras 24 hrs. de vida. La VSG se reporta como el reactante de fase aguda mas útil para la detección precoz de infección neonatal.

En los últimos años la procalcitonina se ha demostrado como un marcador precoz de infección bacteriana en el periotio neonatal, con alta sensibilidad y especificidad sobre todo en las primeras 24 horas de vida. La procalcitonina se eleva significativamente en niños con infección bacteriana y solo moderadamente o no se eleva en infecciones víricas e infecciones locales.

En las primeras 24 horas sus valores difieren de los considerados normales en otras etapas de la vida, de forma que pueden obtenerse hasta niveles de 21 ng/ml. no obstante en situaciones de infección estos se encuentran sensiblemente elevados, con incremento que puede ser detectado a las 2-3 horas del comienzo de la infección. Puede preceder al aumento de la proteína C reactiva, típico marcador de infección bacteriana e inflamación.

La PCT es un precursor de calcitonina, proteína de 116 aminoácidos, con peso molecular de 13kDa. Después de la transcripción del gen CALC-1, el RNA mensajero codifica la preprocalcitonina. proteína de 16kDa y 141 aminoácidos, la cual comprende una secuencia de señalización que al ser separada de la molécula en el retículo endoplasmico de las células C de tiroides da origen a la PCT. Se compone de una región aminoterminal (pro), una región media (calcitonina), y una región carboxiterminal (katalcalcina)

El principal estímulo para la liberación de PCT es la inflamación sistémica principalmente a "una infección bacteriana secundario a la liberación de endotoxinas. exotoxinas, y citocinas. En este caso el origen de la PCT es extratiroidea, y posiblemente los macrófagos y monocitos de diversos órganos, por ejemplo hígado, pulmón y células neuroendocrinas intestinales responsables de su síntesis y posterior liberación a la sangre los niveles de PCT se incrementan a las 3-4 horas, alcanza un pico cerca de las 6 horas, meseta después de 24 horas y vida media de 24 a 30 hrs. Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace de la PCT un marcador temprano de sepsis. La primera descripción de la

elevación de las concentraciones séricas de PCT fue realizada en 1993 por Assicot.

En la actualidad existen dos métodos para determinar niveles séricos de PCT. La forma semicuantitativa a través del tes inmunocromatografico y la cuantitativa con el ensayo luminometrico (ILMA) . (7,8,23).

FORMA SEMICUANTITATIVA:

El B-R-A-H-M-S PCT-Q es un test inmunocromatografico usado para la medición semicuantitativa de PCT. Es un sistema de test independiente de aparatos con un tiempo de incubación de 30 mín que no requiere calibración alguna.

En esta prueba se utiliza anticuerpos monoclonales (Tracer) de anticatalcina de ratón conjugada con oro coloidal y anticuerpos poiiclonales (fase sólida) de anti-calcitonina de oveja.

Unas ves aplicadas la prueba del paciente (suero o plasma) sobre la franja de test, el tracer se enlaza con la PCT de la prueba y se forma un complejo de anticuerpos de antígenos marcados. Este complejo se mueve por el sistema de test empujado por la fuerza capilar pasando así por la zona de las bandas de test. Aquí el complejo de anticuerpos de antígenos marcados se enlaza al anticuerpo de anti-calcitonina fijado formando un complejo, sandwich.

Si la concentración de PCT es >0.5 ng/ml. el complejo sandwich queda visible como bandas coloreadas de rojo. La intensidad del color de las bandas es directamente proporcional a la concentración de PCT de la prueba y se asigna a

las siguientes gamas de concentraciones de PCT con la ayuda de una tarjeta de referencia:

<0.5 ng/ml >= 0.5 ng/ml >=2 ng/ml >=10 ng/ml.

El tracer no enlazado se difunde en la zona de la banda de control, se fija aquí coloreando la banda de control con un rojo intenso. Con la ayuda de estas bandas de control se verifica la capacidad funcional del sistema del test.

FORMA CUANTITATIVA:

El LUMItest PCT se utiliza para la determinación cuantitativa de la concentración de PCT en una gama de medición de 0.1 hasta 500ng/ml.

El producto B-R-A-H-M-S PCT LIA es un ensayo luminométrico (ILMA) usado para cuantificar la concentración de PCT en el suero y plasma humanos. Para este efecto se aplican dos anticuerpos monoclonales específicos del antígeno que enlaza la PCR (antígeno) en dos puntos diferentes (los segmentos de calcitonina y de katalcalcina) Uno de los dos anticuerpos está marcado por luminiscencia (el tracer). el otro está fijado a las paredes del tubo (sistema de tubos revestidos)

Durante la incubación reaccionan ambos anticuerpos con las moléculas de PCT de la prueba formando los llamados "complejos sandwich". El resultado es el enlace del anticuerpo marcado con luminiscencia a la superficie interior del tubo. Una vez finalizada la reacción se extrae completamente del tubo el excedente de tracer para desecharlo.

La parte de tracer que permanece en la pared del tubo se calcula mediante la

medición de la señal de luminiscencia usándose un luminómetro adecuado para este efecto y los reactivos del B-R-A-H-M-S.Basiskit. La magnitud de la señal de luminiscencia es directamente proporcional a la concentración de PCT en la prueba respectiva.

Con respecto a la proteína C reactiva (PCR). fue descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis en el instituto Rockefeller, y debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C del estreptococo neumonie. Esta proteína pertenece a la familia de las pentatraxinas, posee cinco subunidades idénticas codificadas por un solo gen ubicado en el cromosoma. 1, estas unidades se asocian para formar una unidad pentamérica estable, con un peso molecular de aproximadamente 118 kDa.

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada rápidamente por los hepatocitós en respuesta a la liberación de atocinas, principalmente por la interleucina 6, por parte de los leucocitos activados llegando a concentraciones de hasta 100 o más veces su valor basal debido a procesos infecciosos, trauma, cirugía, y otros eventos inflamatorios agudos, desordenes inflamatorios crónicos o incluyendo enfermedades autoinmunes y malignas. La determinación de PCR ha tenido otras aplicaciones, se le ha utilizado como predictor de riesgo de muerte postinfarto y marcador de la recuperación post operatoria. (32,33,34)

La PCR tiene una cinemática más lenta que la PCT. El aumento de la PCR se produce en las primeras 24-48 hrs. El hígado continua sintetizando PCR durante varios días, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido.

Las técnicas que han sido implementadas para la determinación de la PCR pueden ser divididas en varias categorías, de acuerdo con el tipo de procedimiento involucrado: aglutinación, fijación de complemento, anticuerpos fluorescentes, precipitación y radioinmunoensayo.

Actualmenmte la determinacion de PCR se hace mediante dos sistemas automatizados que utilizan la técnicas de nefelometría y turbidometria. La PCR sérica provoca una aglutinación de las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-proteina C reactiva humana. La aglutinación de las partículas de látex es proporcional a la concentración de la PCR y puede ser cuantificada.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA:

CADA DIA HAY MAS NACIMIENTOS CON FACTORES DE RIESGO Y ES IMPORTANTE EL DIAGNOSTICO PRECOZ, ESTUDIOS DE LABORATORIO RAPIDOS QUE TENGAN ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD COMO LA PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA PARA UN INICIO DE TRATAMIENTO OPORTUNO Y EFICAZ EN SEPSIS NEONATAL. YA QUE EN ESTE GRUPO ES DIFICIL ESTABLECER UN DIAGNOSTICO OPORTUNO POR SUS CARACTERISTICAS QUE LO DISTINGUEN DE OTROS GRUPOS PEDRIATICOS COMO: SU EDAD GESTACIONAL, SU PESO, ANTECEDENTES PERINATALES Y POSNATALES.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis en especial la tardía, es la principal causa de muerte en la mayoría de unidades de cuidado intensivas pediátrica y neonatal. Cuando se logra iniciar un tratamiento antibiótico apropiado, la mortalidad se reduce al mínimo y la aparición de choque séptico y falla multiorgánica se reduce en más de un 50%.

La procalcitonina es un nuevo marcador de infección altamente específico y sensible, permite diferenciar infecciones bacterianas severas de infecciones virales o cualquier otra patología no bacteriana que dispare la respuesta inflamatoria sistémica en el niño en estado crítico.

La proteína C reactiva ha sido usada para el monitoreo de desordenes autoinmunes e infecciosos y es en la actualidad, cuando se produce un resurgimiento del interés en su uso diagnóstico, debido a que posee un gran significado práctico en comparación con otros indicadores de inflamación. A diferencia de la procalcitonina 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 Procalcitonina y la proteína C reactiva son excelentes marcadores de infección bacteriana. Son pruebas de fácil realización y sin costo elevado. Su implementación permitirá racionalizar el uso de antimicrobianos, disminuir resistencia bacteriana, hospitalización y costos hospitalarios en niños con sospecha o sepsis neonatal temprana comprobada.

HIPOTESIS

HIPOTESIS 1

Ho= los niveles séricos de PCT y PCR no son indicadores precoces en el diagnostico de sepsis neonatal.

H1= los niveles séricos de PCT y PCR son indicadores precoces de sepsis neonatal.

HIPOTESIS 2

Ho= los niveles séricos de PCT y PCR no son diferentes en ambos grupos.

H1= los niveles séricos de PCT y PCR son diferentes en ambos grupos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles séricos de procalcitonina y proteína C reactiva en los pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Demostrar que la PCT y PCR son marcadores útiles para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.

Determinar y comprobar el incremento de los niveles séricos de PCT y PCR según los factores de riesgo para la adquisición de sepsis neonatal.

Determinar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud de PCT y PCR en sepsis neonatal.

Demostrar que la PCT y PCR son marcadores complementarios en el diagnóstico de sepsis neonatal.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo, prospectivo, transversal, analítico.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 78 recién nacidos hospitalizados en la unidad de neonatología y pediatría en el periodo de marzo a junio del 2007 del Hospital General de México distribuidos en los siguientes grupos:

Grupo A; 54 recién nacidos con sospecha de sepsis.

Grupo B; 24 recién nacidos sin sospecha de sepsis.

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les tomara muestra de sangre por venopunción en el dorso de la mano, obteniendo 1 tubo ámbar con 600 microlitros para cada una de las pruebas. El suero será separado de la sangre mediante centrifugación (3500 revoluciones por 5 minutos) y se procesara siguiendo las instrucciones de los manuales de procedimiento (manual de operación Berthold) de cada una de las pruebas.

En todos ellos se aplicara la PCT cuantitativa con el método inmunoluminométrico (luminites PCT ATOM S.A. BHRAMS diagnostica) y la PCR por inmunonefelometría (DABE Behring), esta última realizada en laboratorio central

de este hospital.

El producto B-R-A-H-M-S PCT LIA es un ensayo luminométrico (ILMA) usado para cuantificar la concentración de PCT en el suero y plasma humanos. Para este efecto se aplican dos anticuerpos monoclonales específicos del antígeno que enlaza la PCR (antígeno) en dos puntos diferentes (los segmentos de calcitonina y de katalcalcina) Uno de los dos anticuerpos está marcado por luminiscencia (el traecer), el otro está fijado a las paredes interiores del tubo (sistema de tubos revestidos)

Durante la incubación reaccionan ambos anticuerpos con las moléculas de PCT de la prueba formando los llamados "complejos sandwich". El resultado es el enlace del anticuerpo marcado con luminiscencia a la superficie interior del tubo. Una vez finalizada la reacción se extrae completamente del tubo el excedente de traecer para desecharlo.

La parte de traecer que permanece en la pared del tubo se calcula mediante la medición de la señal de luminiscencia usándose un luminómetro adecuado

Para este efecto y los reactivos del B-R-A-H-M-S basiskit la magnitud de la señal de luminiscencia es directamente proporcional a la concentración de PCT en la prueba respectiva.

DETERMINACION DE PCR CUANTITATIVA

BN y CardioPhase hs PCR son marcas registradas por la empresa .Dabe Behring Marburg GMBH en USA. Reactivos de diagnostico in Vitro para la determinación de la proteina C reactiva (PCR) en sueros humanos así como también, en plasmas con heparina y EDTA mediante inmunonefelometria con partículas intensificadoras en los sistemas BN.

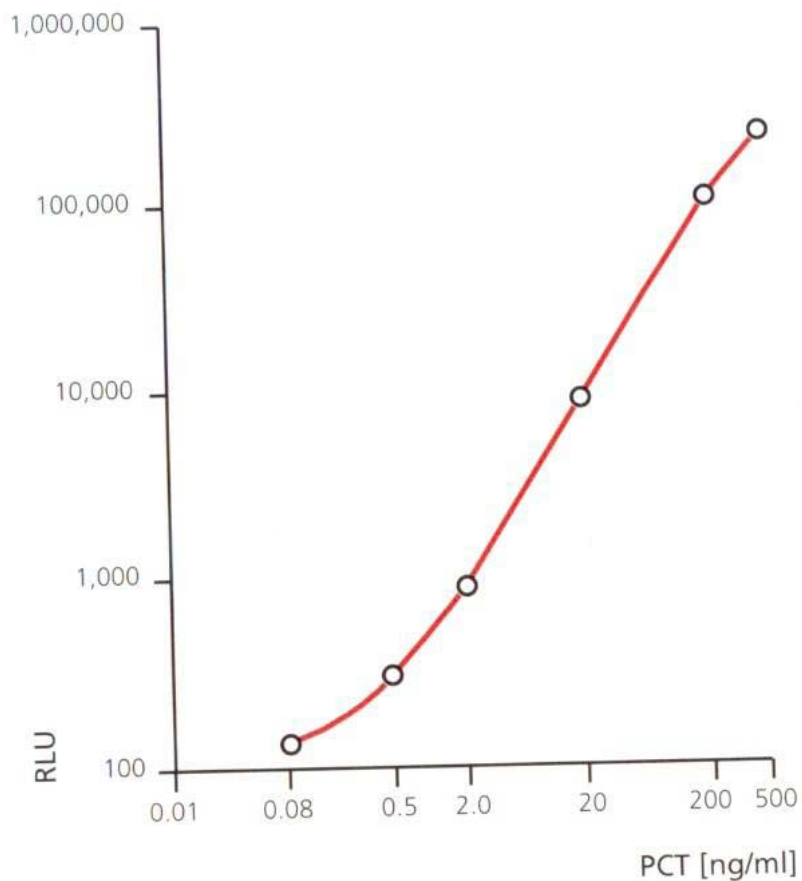
El reactivo CardioPhase hsPCR esta compuesto por una suspensión de partículas de poliestireno recubiertas con un anticuerpo monoclonal (ratón) contra la PCR humana. A) mezclarse con muestras que contienen PCR forman agregados (reacción antígeno anticuerpo), los cuales van a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteina en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

Las muestras son diluidas automáticamente 1:400(PCR1) o 1:20 en el protocolo de ensayo sensible con N diluyente. Las diluciones deben ser medidas dentro de las cuatro horas siguientes. La valoración se efectúa automáticamente en mg/l. con un rango de referencia de 0.00 a 5.00 mg/l

Signal values (RLU = relative light units) obtained with an Auto-CliniLumat LB 952 (Laboratorium Prof. Berthold, Wildbad, D).

Test tube	RLU (a)	RLU (b)	RLU (MW)	ng PCT/ml
Standard S1	137	139	138	(def) 0.08
Standard S2	333	316	324	0.5
Standard S3	964	957	961	2.0
Standard S4	8,753	9,079	8,916	20
Standard S5	103,860	104,530	104,195	200
Standard S6	245,380	234,264	239,822	500
Patient sample P1	14,296	14,866	14,581	31.5

The signal values may vary depending on the measuring device used and are therefore given for information purposes only.



Prueba cuantitativa

Características de la Prueba

- Diagnóstico de inmunoluminiscencia de un paso usando el sistema de tubos recubiertos con dos anticuerpos monoclonales (principio sándwich)
- Muestra: Suero o plasma
- Volumen de muestra: 20 µl
- Tiempo de incubación: 1 hora a temperatura ambiental (18-25°C)
- Rango de medición: 0.1-500 ng/ml
- Limite de detección: 0.1 ng/ml
- Sensibilidad funcional del diagnostico: 0.3 ng/ml
- High Dose Hook: No se detecto efecto de High Dose Hook hasta 1,500 ng/ml

Contenido del B·R·A·H·M·S PCT LIA-Kit (Art. No. 54.1)
100 tubos recubiertos juntamente con todos los reactivos requeridos para realizar 100 determinaciones de PCT (Como trazador, estándares, controles, incluyendo buffer y suero neutro para reconstitución)

Adicionalmente se requiere

- B·R·A·H·M·S Basiskit LIA (Art. No. 07140/07147) (también disponible por B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft)
- micro pipetas (20 µl, 250 µl) con puntas de plástico desechables
- mezclador de muestras
- agitador horizontal
- dosificador (5 ml) para la solución de lavado
- agua destilada
- luminometro con dos inyectores

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN GRUPO A.

CRITERIOS DE INCLUSION:

RN de 0-28 días de vida.

RN de termino o pretermino.

Sexo independiente.

Nacimiento en Hospital General de México.

Con factores de riesgo: enfermedad materna, antecedentes perinatales de infección; ruptura prematura de membranas (RPM>24horas), liquido fétido, corioamnioitis, prematurez (<37 SEG), peso bajo(<2500g) con signos clínicos de infección .

CRITERIOS DE EXCLUSION:

RN en otra unidad hospitalaria.

RN con malformaciones mayores

RN postquirurgicos

RN con tratamiento antimicrobiano previo a la toma de muestras.

Criterios de eliminación:

RN OBITADOS

GRUPO B.

CRITERIOS DE INCLUSION:

RN de 0-28 días de vida.

RN de termino o pretermino.

Sexo independiente.

Nacimiento en Hospital General de México.

Sin factores de riesgo, signos clínicos e índices de infección en citología hemática.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

R/N en otra unidad hospitalaria.

R/N con malformaciones mayores.

RN postquirurgico.

R/N con-tratamiento antibiótico previo a la toma de muestras.

Criterios de eliminación: R/N obitados

Criterios de inclusión:

RN de 0-28 días de vida.

RN de termino o pretermino.

Sexo independiente

Nacimiento en Hospital General de México.

Con factores de riesgo, signos clínicos e Índices de infección en citología hemática y cultivo positivo.

Con falla al tratamiento antimicrobiano.

Criterios de exclusión:

RN en otra unidad hospitalaria. RN con malformaciones mayores. RN postquirurgico.

Criterios de eliminación: RN obitados.

DEFINICION DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

CUALITATIVA

CUANTITATIVA

VARIABLE	NOMINAL	ORDINAL	DISCONTINUA	CONTINUA
SEXO	XI			
EDAD GESTACIONAL				XD
PESO AL NACIMIENTO				XD
TIPO DE NACIMIENTO	XD			
REANIMACION INSTRUMENTADA	XD			
ENFERMEDAD MATERNA	XI		XD	
RUPTURA DE MENBRANAS	XD			
INFECCIONES PERINATALES	XD			
TECNICAS INVACIVAS	XD			
CUADRO CLINICO	XD			
NUTICION PERENTERAL	XD			
VENTILACION ARTIFICIAL	XD			
HEMOCULTIVO	XD			
PROCALCITONINA				XD
PROTEINA C REACTIVA				XD

Variable; independiente (I), Dependiente (D)

PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE DATOS

Ficha de identificación por paciente.

Expediente clínico.

Hoja de recolección de datos.

Toma de muestra a pacientes participantes.

Hoja de resultado de pruebas diagnosticas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDADES	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
CAPACITACION PARA PROCESAMIENTO DE MUESTRA (PCT)	X			
TOMA DE MUESTRA		X	X	
ENSAYO INMUNOLUMINOMETRICO (ILMA) PARA PCT				X
METODO NEFELOMETRIA PARA CUANTIFICACION DE PCR				X
OBTENCION DE RESULTADO				X
ANALISIS ESTADISTICO				X
CONCLUSIONES				X

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Riesgos de la investigación: Sin riesgo

Cuando se logra identificar proceso infeccioso de origen bacteriano, un tratamiento antibiótico apropiado, reduce la mortalidad al mínimo. Su implementación permitirá racionalizar el uso de antimicrobianos, disminuir resistencia bacteriana, la hospitalización y costos hospitalarios.

Carta de consentimiento informado con fundamento en la norma oficial Mexicana (NOM-168-SSA 1 -1998) del expediente clínico.

Medidas de seguridad para los sujetos de estudio:

Medidas universales de toma de muestra.

Medidas de seguridad para los investigadores o personal participante:

Medidas universales de procesamiento y toma de muestra

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Que el presente estudio sirva de base para la realización de nuevos protocolos de investigación y publicación de resultados.

RECURSOS DISPONIBLES

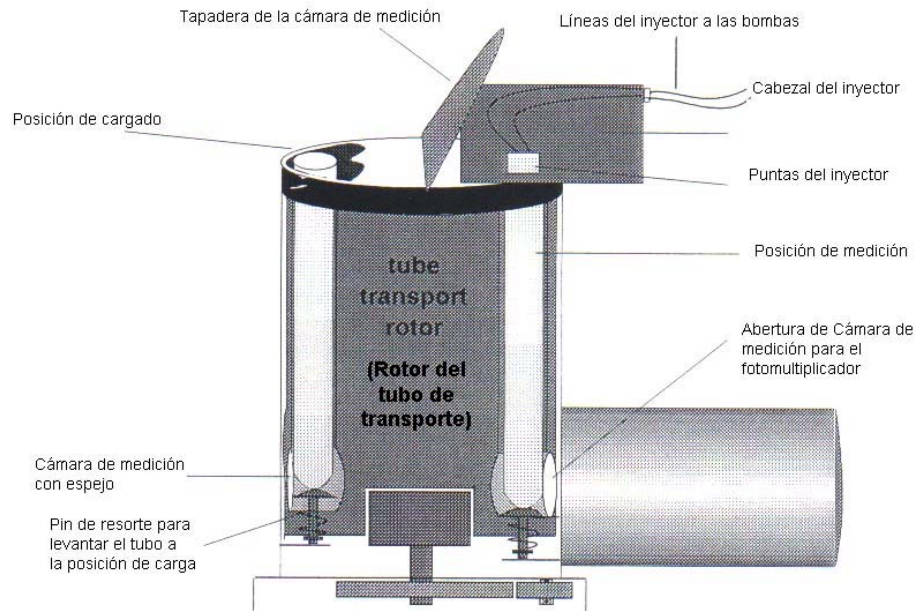
Recursos humanos: investigador: Dra. Janet Judith Barriga León. Asesor de la investigación: Dra Nancy Edith Justiniani Cedeño.

Recursos materiales: Reactivo para PCT. (75 reactivosútiles) Reactivo para PCR. (75 reactivos)

Recursos físicos: Hospital General de México. Financiamiento: MIXTO (X)

B-R-A-H-M-S PCT-Q y B-R-A-H-M-S- PCT-LIA son marcas registradas comerciales de la empresa BRAHMS Aktiengesellschaft.

TRANSLUMINOMETRO

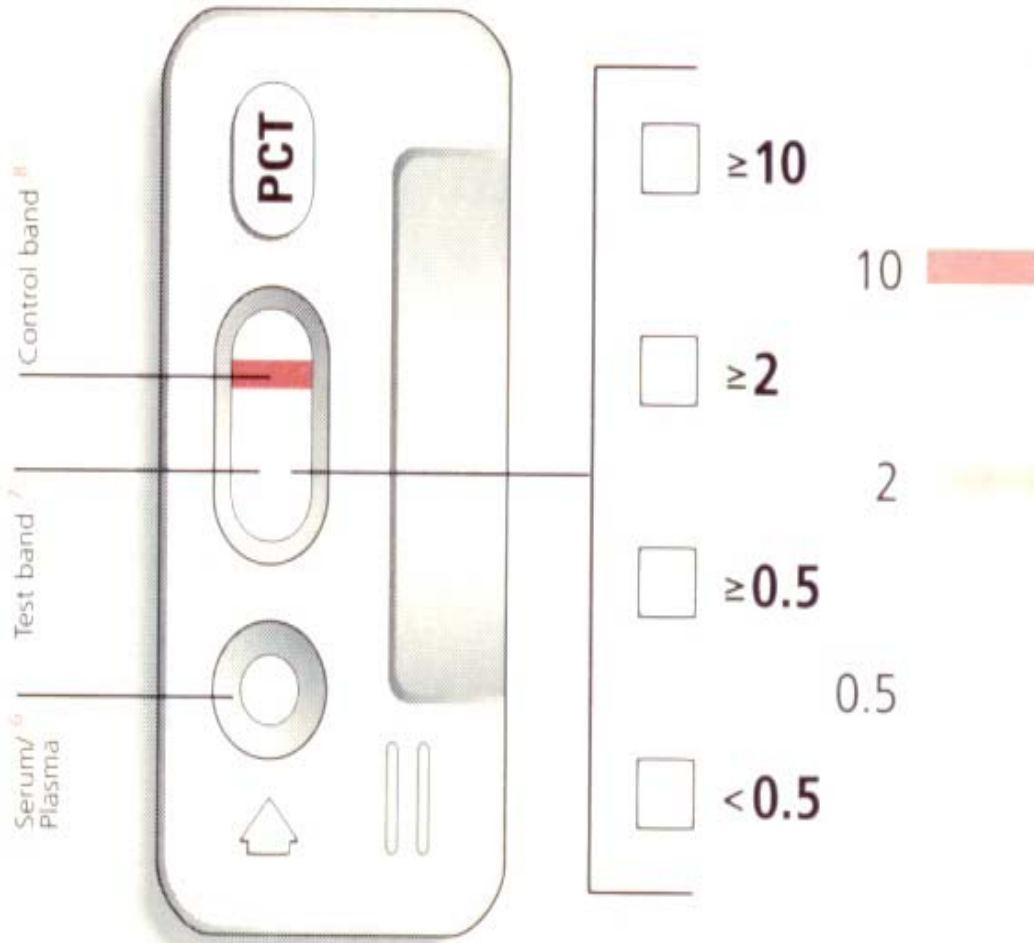


CLAVE: El resultado es valido solamente en caso de tener una **banda de control** visible (cer il. 2)



il. 2

PCT-concentration
after 30 min ⁹ [ng/mL]

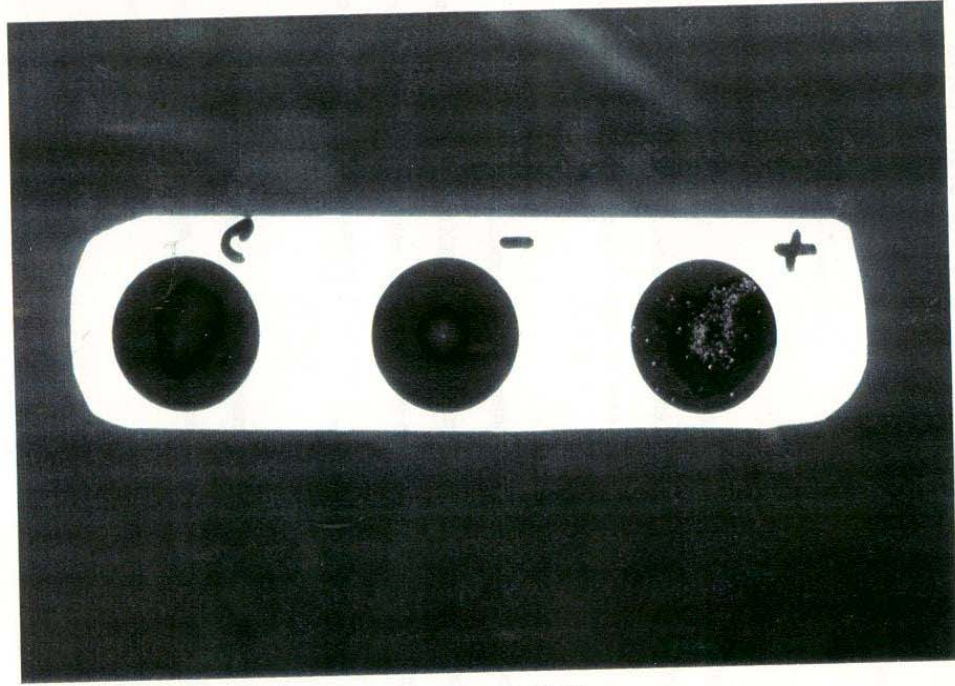


IVD



REF 106

ID: 104169.8-3



PROTEINA C-REACTIVA

- C: Control*
- : No Aglutinación*
- + : Aglutinación*

VALOR POSITIVO Y NEGATIVO DE PCR

RESULTADOS.

Para el análisis estadístico se utilizó la estadística descriptiva e inferencial, para obtener frecuencias y porcentajes, así como, medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó la prueba de chi cuadrada para la asociación de variables. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como la razón de verisimilitud de PCR y PCT a través de la creación de una tabla cudadricelular de 2x2.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para l análisis de la información.

ANÁLISIS UNIVARIADO.

En cuanto a la presencia de **factores de riesgo prenatal(Cuadro No. 1)**, presentaron patología materna previa al embarazo el 11.5%(9), 57.7 %(45) no y en 30.8%(24 R/N) no se registro este dato.

En relación a patología durante el embarazo el 23.1%(18 R/N) de las madres de los recién nacidos presentaron patología, 46.2% (36 R/N) no y en el 30.8% (24 R/N) no se registro este dato.

Con respecto a infección perinatal el 37.2%(29 R/N) presentaron datos de infección, 32.1%(25 R/N) no y en 30.8% (24 R/N)no se registro este dato. En lo que respecta a ruptura prematura de membranas > 24 horas solo el 15.4% (12 R/N)presento ruptura mayor a 24 horas, el 53.8%(42 R/N) no y en el 30.8%(24 R/N) no se registro este dato.

Entre los **factores de riesgo perinatal(Cuadro No.2)**, en el 44.9%(35 R/N) la vía de nacimiento fue por cesárea y el 24.4%(19 R/N) fue de tipo eutócico; en el 30.8%(24) no se registro este dato.

De los 78 R/N captados, el 35.9%(28 R/N) fueron del sexo femenino y 33.3% (26 R/N) masculinos y 24 de ellos(30.8 %) no tuvieron registrado este dato.

En cuanto a edad gestacional, el 14.1% (11 R/N) presento un rango de edad gestacional entre 30 a 35, el 41.02%(32 R/N) entre 36 y 40, el 12.8%(10 R/N)41, 1.28%(1 R/N) desconocido y el 30.8%(24 R/N) sin registro de este dato. Con un promedio de 37.2 de edad gestacional \pm D.E de 5.91, una mediana de 38 con una moda de 41, lo que significa que la mayoría de los pacientes tuvo una edad gestacional de entre 31 y 43 semanas de gestación.

De los 78 recién nacidos captados, el 55.1%(43 R/N) no se le realizo reanimación instrumentada; 14.1%(11 R/N) si y en el 30.8%(24R/N) no se registro este dato.

En cuanto a peso, se obtuvo un promedio de 2,715 kg, una media de 2,825 kg, una moda de 2,050 \pm D.E de 962 kg, lo que significa que la mayoría de los recién nacidos tuvieron un peso de entre 1,753 a 3,677 kg.

En relación al líquido meconial, el 59%(43 R/N) no presento datos de líquido meconial, 10.3%(11 R/N) si y en el 30.8%(24 R/) no se registro este dato.

Entre los **factores de riesgo posnatales(Cuadro No.3)**; de los recién nacidos estudiados, el 37.2%(29) no presento cuadro clínico de infección, 32.1%(25) si y en 24(30.8%) no se registro este dato.

En el 61.5%(48) de los recién nacidos estudiados, no se utilizaron técnicas invasivas, en el 7.7%(6) si y en el 30.8%(24) no se registro esta información.

Con respecto a la exposición a ventilación artificial, el 55.1%(43) no fue expuesto a este medio invasivo, 14.1%(11) si y en 24(30.8%) no se registro esta información.

En cuanto a nutrición parenteral, en el 66.7%(52) no se indico este medio y sólo en el 2.6%(2) si se indico nutrición parenteral, en el resto 30.8%(24) no se registro este dato.

En cuanto a los resultados de pruebas diagnósticas, con resultado positivo de hemocultivo, sólo en 3(3.8%) de los R/N se aisló germen, en 51(65.4%) no y en el 30.8%(24) no se registro esta información.

ANÁLISIS BIVARIADO

Del total de recién nacidos estudiados sólo 54(62.3%) se les determinaron factores de riesgo con determinación de PCT y PCR y en 24(30.8%) no se estudiaron ni se registraron ambos datos.

Se dicotomizaron las para obtener los valores de χ^2 al catalogar en dos grupos a la población estudiada(con sospecha y sin sospecha de sepsis y a su con y sin factores de riesgo).

De los 54 pacientes que cubrieron ambos datos 48% fueron del sexo femenino y 51% del sexo masculino. En cuanto a edad gestacional 35.1% (> de 37 SG) fueron prematuros y 62.9% (< de 38 SG), fueron de término.

Dentro de los factores de riesgo maternos el 53.7% presentaron antecedentes maternos de tipo infeccioso y 16.6% presentaron antecedente de enfermedad previa al embarazo.

En relación a patología durante el embarazo el 33.3% (18 pacientes) la presentaron. En cuanto a ruptura prematura de membranas el 22.2%(12) de los pacientes la presentaron.

El 11.1%(6) de los pacientes estuvieron expuestos a técnicas invasivas, el 64.8% (35) el tipo de nacimiento fue por cesárea y el 35.1%(19) fue parto eutócico; en el 20.3% se les realizó reanimación instrumentada y en el 79.6% no.

En relación al peso el 33.3%(18) de los pacientes presentaron bajo peso y el 66.6% (36) presento peso normal.

En cuanto a presencia de líquido meconial 14.8% presento este dato y el 85.1% no; 20.3% de los pacientes estuvo expuesto a ventilación artificial y el 79.6% no.

Y sólo el 3.7%(3) tuvieron nutrición parenteral y el 70% no; y 3(5.5%) resultaron con hemocultivo positivo.

Para obtener la prueba de χ^2 se clasifico a los pacientes de la siguiente manera: un primer grupo se clasifico con sospecha de sepsis y con y sin factores de riesgo y el segundo grupo sin sospecha de sepsis y con y sin factores de riesgo, así como resultado positivo y negativo de las pruebas de PCR y PCT con enfermo y sano para obtener la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas.

Los del grupo sin sospecha de sepsis fueron 24(55.5%), con resultado de PCR de la manera siguiente: 1 con un valor de 0.3, 2 con 0.7, 1 con 0.9, 1 con 1.2, 1 con 1.8, 16 con 3.1, 1 con 3.58 y 1 con 3.7. Con una media de 2.6, mediana de 3.1, moda de 3.1 \pm DS de 1.025, lo que significa que la mayoría de los recién nacidos sin sospecha de sepsis tuvieron resultados de PCR entre 1.5 y 3.6.

En el caso del grupo con sospecha de sepsis solo se registraron 22(59.2%), de los cuales los resultados de PCR fueron los siguientes: 3 con un valor de 0.8, 3 con 0.6, 4 con 0.7, 1 con 0.9, 2 con 1.3 y 9 con 3.2. Con una media de 1.79, Md de 1.1, Mo de 3.2 y \pm DS de 1.22, lo que significa que la mayoría de recién nacidos con sospecha de sepsis tuvieron resultados de PCR entre 0.57 a 3.01.

En el caso de la PCT en el grupo sin sospecha de sepsis se obtuvieron un total de 22 resultados(59.2%), de los cuales 10 tuvieron valores de 0.1, 3 de 0.2, 4 de 0.3, 1 de 0.4, 1 de 0.6, 1 de 0.9 1 de 1 y 1 de 1.4. Con una media de 0.32, mediana de 0.2, moda de 0.1, \pm DS de 0.35, lo que significa que la mayor parte de los recién nacidos obtuvieron un valor de PCT de entre 0.03 a 0.67.

En el grupo con sospecha de sepsis(15 pacientes), los resultados de PCT fueron los siguientes: 5 tuvieron valores de 0.3, 1 con 0.4, 2 con 2, 1 con 4, 1 con 6.8, 1 con 6.9, 1 con 10, 2 con 14 y 1 con 17. Con una media de 5.24, mediana de 2, moda de 0.3 y \pm DS de 5.9, lo que significa que la mayoría de los recién nacidos obtuvieron valores de PCT de entre 0.7 a 11.

Y en 18 niños(33.3%) no se determino PCR.

De los resultados de PCR analizados 9 fueron reportados como positivos y para PCT también se registraron 9 positivos.

En cuanto a resultados de hemocultivo sólo 3 (5.5%) presentaron desarrollo(2 con S. Epidermidis y uno con Klebsiella), de estos sólo uno presento una PCT positiva y PCR negativa; los otros dos pacientes presentaron PCT y PCR negativos.

Posteriormente se obtuvo la prueba de χ^2 , entre resultado negativo y positivo de las pruebas contra pacientes con sepsis o no sepsis, se obtuvieron valores de $\chi^2 = 0.000$ a un intervalo de confianza del 95%, valor que significa menor a .05, lo que permite decir que ambos marcadores son valiosos para el diagnóstico precoz de infección neonatal, comprobándose con esto la primer hipótesis.

Posteriormente, se procedió a obtener la sensibilidad y especificidad para ambos marcadores, la primera permitió clasificar correctamente a un enfermo, es decir, es la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un

resultado positivo y la especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, es la probabilidad de que para un sujeto sano, es decir, es la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo.

Sus valores fueron obtenidos al clasificar a cada paciente como sano o enfermo, en función de que el resultado de la prueba fuera positiva o negativa, convirtiendo esta en una prueba dicotómica, así mismo, elaborando una tabla de 2x2 lo que nos permitió clasificar a los sujetos en cuatro grupos.

Se creo una tabla como la siguiente, para realizar las pruebas de sensibilidad y especificidad:

		Resultado de la condición		
Resultado de la prueba	Enfermo	Sano		Total
Positivo	Verdaderos positivos(VP)	Falsos positivos(FP)		
Negativo	Falsos negativos(FN)	Verdaderos negativos(VN)		
Total				

Al sustituir en la tabla, se incluyeron un total de 54 pacientes que tuvieron ambas pruebas, obtenida en las primeras 24 horas de vida, para posteriormente contrastarlo con el diagnóstico y establecerlos como enfermos o sanos.

De los 54 pacientes con ambas pruebas 11(20.3%) fueron casos de sepsis y tuvieron ambas pruebas. Durante su exploración, se realizó toma de muestra de sanguínea para determinar el nivel de PCT y PCR a cada uno de los pacientes para posteriormente relacionarlo con su condición de enfermo o sano.

La sensibilidad de la PCT para detectar sepsis fue de 69% y la especificidad de 82.6%. Así la PCT fue anormal en 16.6% de los casos de sepsis y normal en el 7.4% que presentaron otra patología. Esto significa que de un 100% el 31% tuvieron efectivamente sepsis y presentaban PCT o PCR normales.

Se calculo el valor predictivo positivo con un valor del 100% y un valor predictivo negativo de 88.2%, con una razón de verisimilitud positiva de 3.8 y una negativa de 0.37.

Para PCR la sensibilidad fue de 33% y la especificidad del 81.4%, con un valor predictivo positivo de 28.5% y un valor predictivo negativo de 84.6% con una razón de verisimilitud positiva de 1.7 y una negativa de 0.82.

Se puede observar que los valores de especificidad y valor predictivo positivo de los niveles de PCT para el diagnóstico precoz de sepsis fueron mayores que los de la PCR (82.6% versus 81.4% y 100% versus 28.5% respectivamente).

Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la PCR fueron bajas que para la PCT (33% vsus 69% y 84.6% versus 88.2% respectivamente).

Si bien la PCT sérica es altamente sensible para predecir los episodios de sepsis temprana, también su especificidad fue alta en relación a la PCR. Por lo tanto, el marcador sérico de PCT es más útil, sin embargo es necesario realizar combinaciones de ambos marcadores para analizar la severidad del problema en este tipo de pacientes con sospecha de sepsis.

**CUADROS DE RESULTADOS APLICACIÓN DE HOJA DE RECOLECCIÓN A 78
RECIEN NACIDOS.**

CUADRO No. 1 FACTORES DE RIESGO PRENATALES.

VARIABLE	FRECUENCIA n =78	PORCENTAJE
Patología materna previa al embarazo		
SI	9	11.5%
NO	45	57.7%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%
Patología durante el embarazo		
SI	18	23.1%
NO	36	46.2%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%
Infecciones prenatales		
SI	29	37.2%
NO	25	32.1%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%
Ruptura prematura de membranas > 24 hrs.		
SI	12	15.4%
NO	42	53.8%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%

CUADRO No. 2 FACTORES DE RIESGO PERINATALES.

VARIABLE	FRECUENCIA n =78	PORCENTAJE
Tipo de nacimiento		
Eutósico	19	24.4%
Cesárea	35	44.9%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%
Sexo		
Masculino	26	33.3%
Femenino	28	35.9%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%
Edad gestacional		
30 - 31	1	1.8%
32 - 33	2	3.7%
34 – 35	8	15 %
36 – 37	8	15 %
38 – 39	16	30.1%
40 - 41	18	33.9%
SIN DATO	25	47.1%
Total	78	100%
Reanimación instrumentada		
SI	11	14.1%
NO	43	55.1%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%
Peso		
800 - 1398	5	9.4%
1399 - 1997	4	7.5%
1998 - 2596	12	22.6%
2597 – 3195	14	26.4 %
3196 – 3794	11	20.7%
3795 – 4393	6	11.3%
4394 - 4992	1	1.8%
SIN DATO	25	32 %
Total	78	100%

Líquido meconial	8	10.3%
SI	46	59 %
NO	24	30.8%
SIN DATO	78	100%
TOTAL		

CUADRO No. 3 FACTORES DE RIESGO POSNATALES.

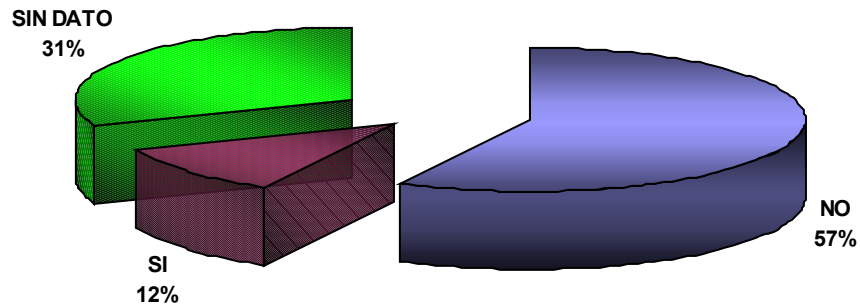
VARIABLE		FRECUENCIA	PORCENTAJE
		n =78	
Cuadro	Clínico	de	
infección			
SI		25	32.0%
NO		29	37.2%
SIN DATO		24	30.8%
Total		78	100%
Técnicas invasivas			
SI		6	7.7%
NO		48	61.5%
SIN DATO		24	30.8%
Total		78	100%
Ventilación artificial			
SI		11	14.1%
NO		43	55.1%
SIN DATO		24	30.8 %
Total		78	100%
Nutrición parenteral			
SI		2	2.6%
NO		52	66.7%
SIN DATO		24	30.8%
Total		78	100%
Hemocultivo			

NEGATIVO	51	65.4%
POSITIVO	3	3.8%
SIN DATO	24	30.8%
Total	78	100%

GRÁFICAS

GRÁFICA No. 1

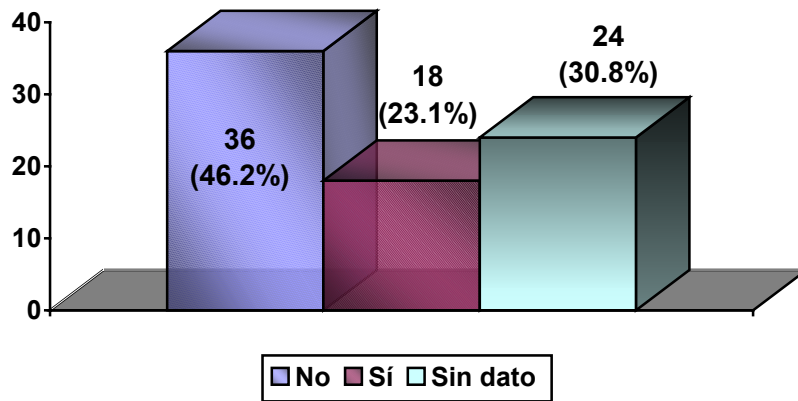
Patología materna previa al embarazo, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No.2

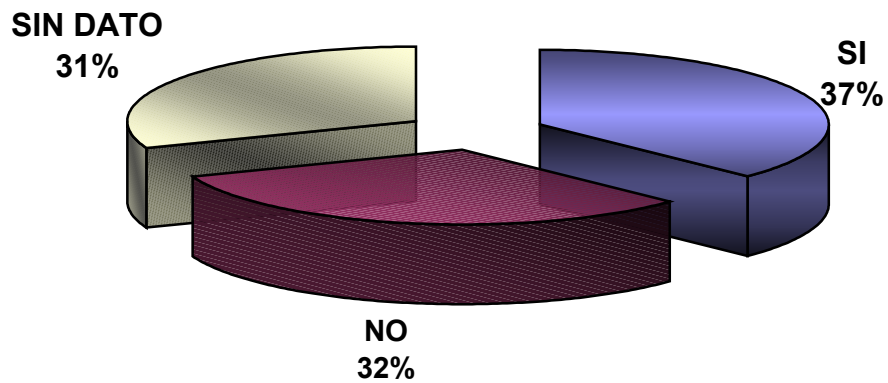
Patología durante el embarazo, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 3

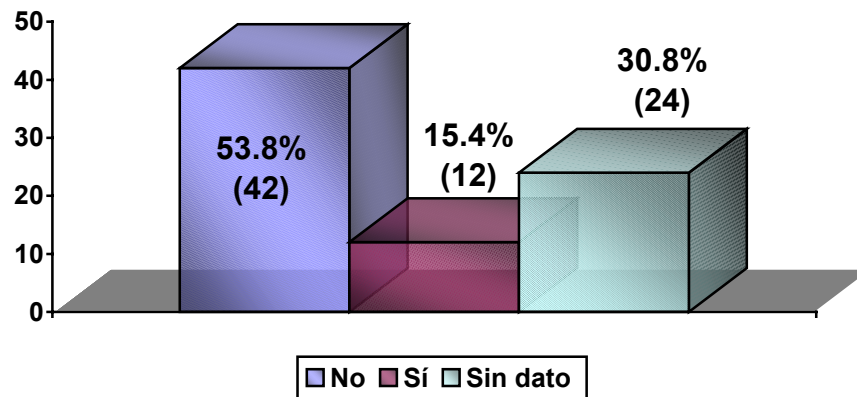
Infecciones prenatales, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 4

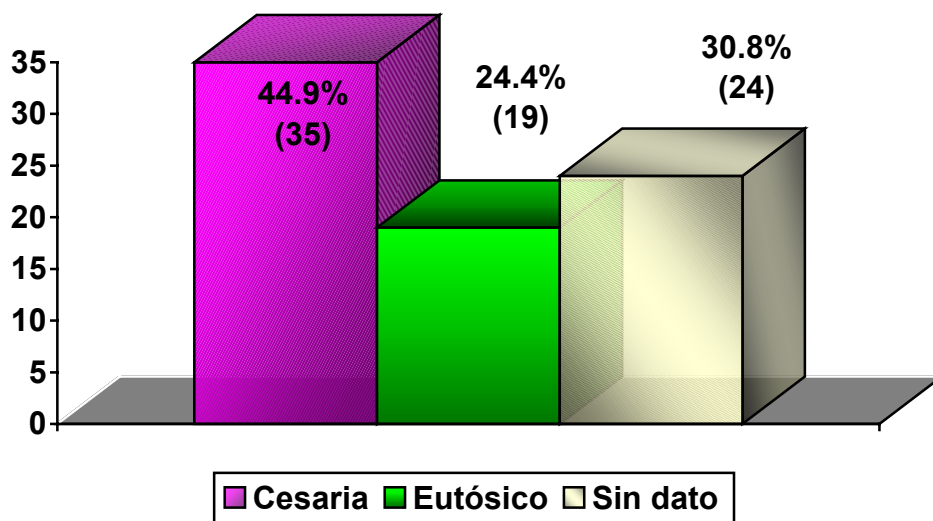
Ruptura prematura de membranas > 24 hrs, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 5

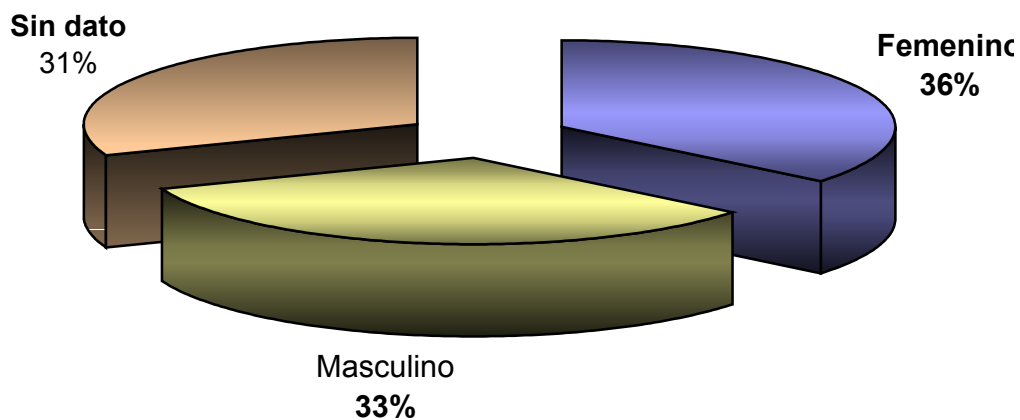
Tipo de nacimiento de recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 6

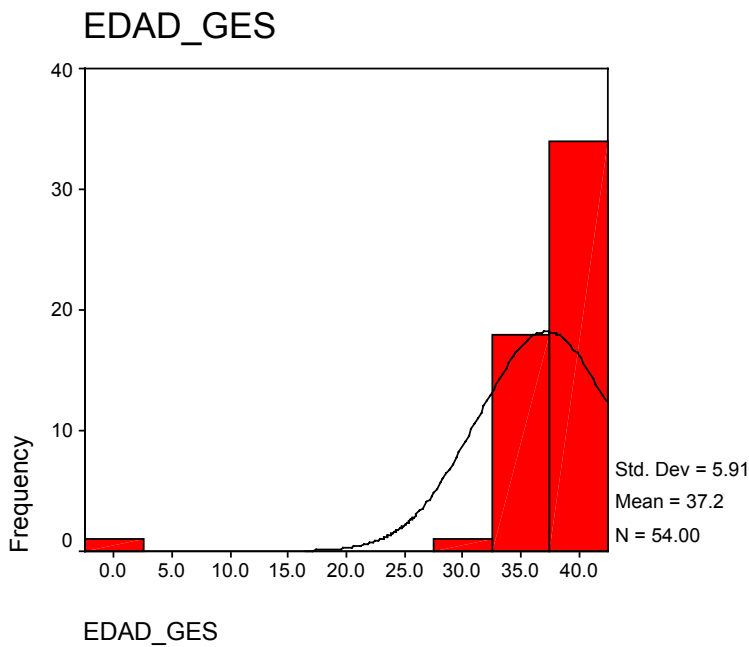
Sexo de recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 7

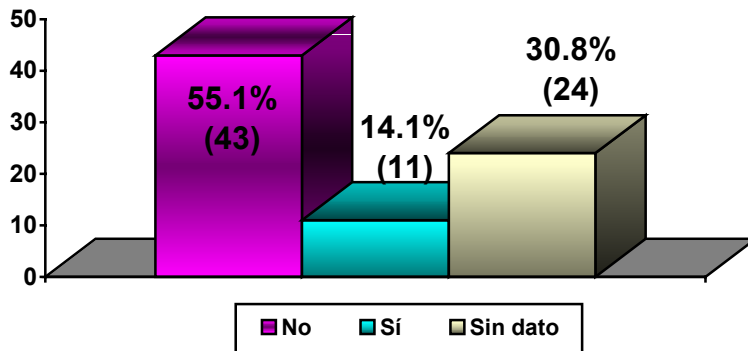
Edad gestacional de recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 8

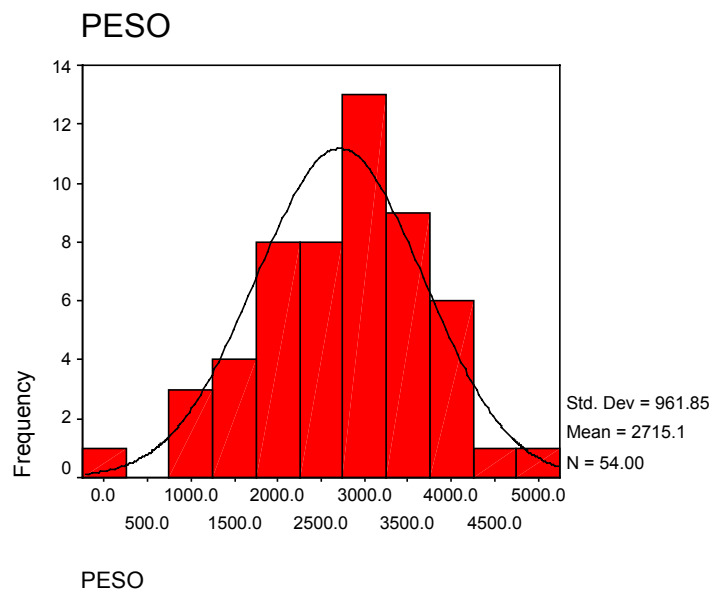
Reanimación instrumentada en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 9

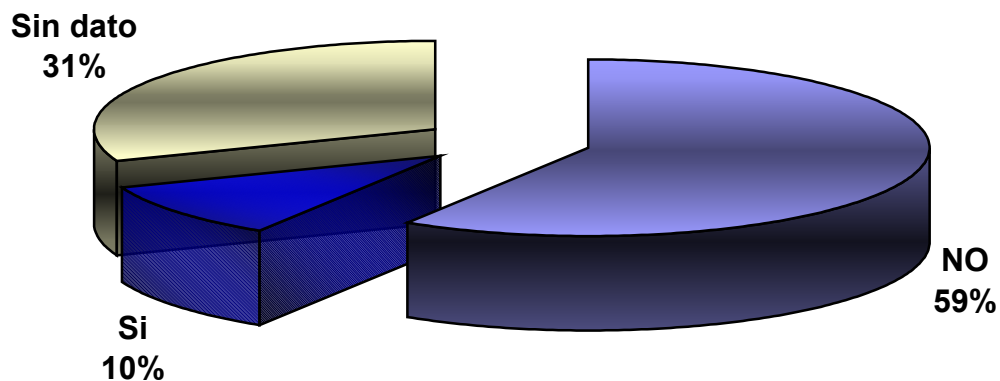
Peso en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 10

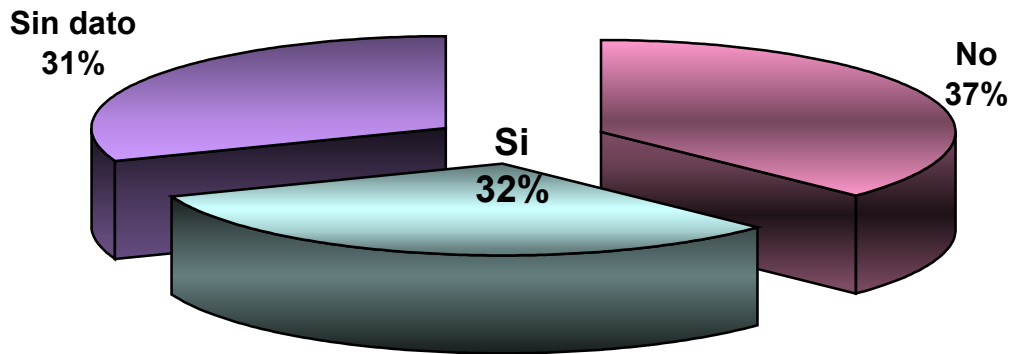
Líquido meconial en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 11

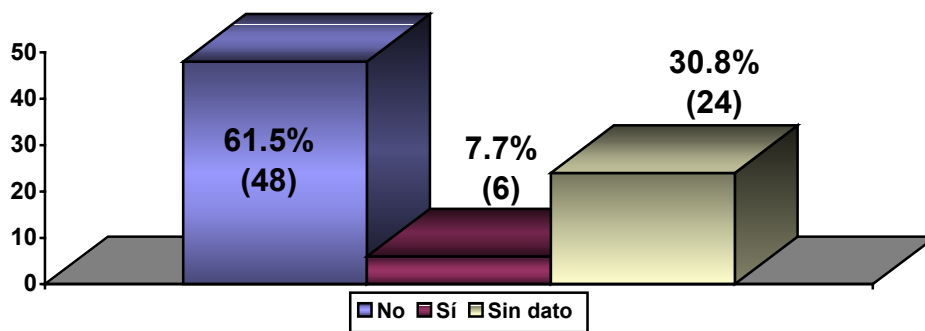
Cuadro clínico de infección en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 12

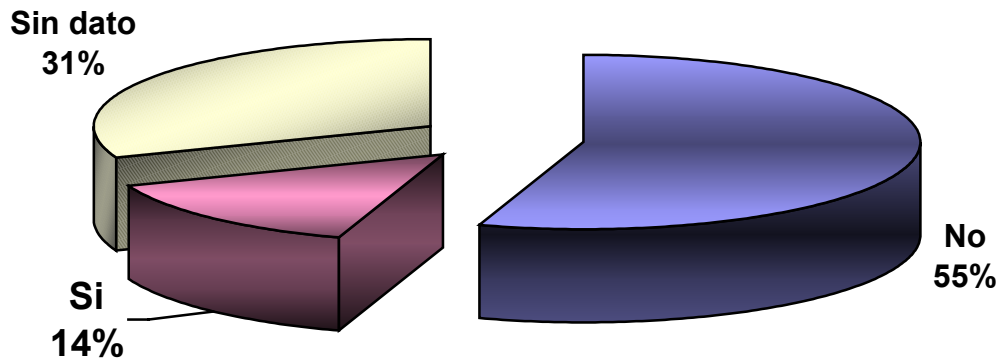
Técnicas invasivas en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 13

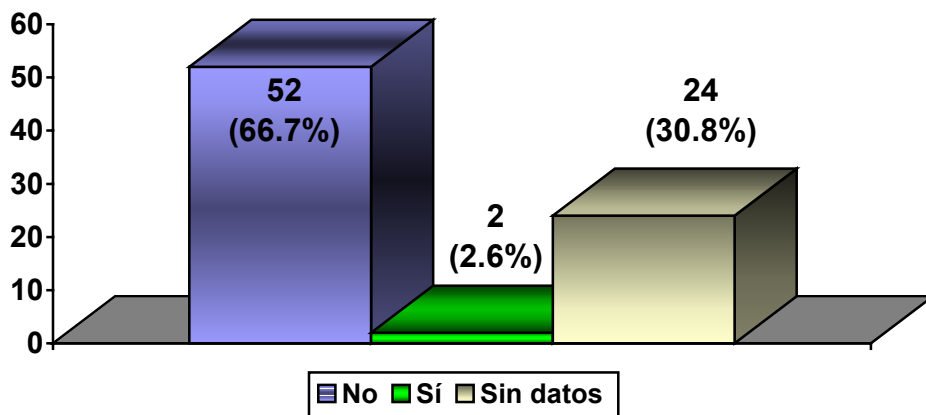
Ventilación artificial en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 14

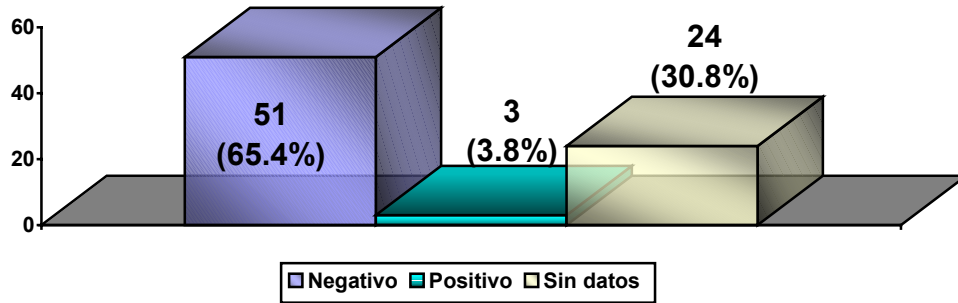
Nutrición parenteral en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 15

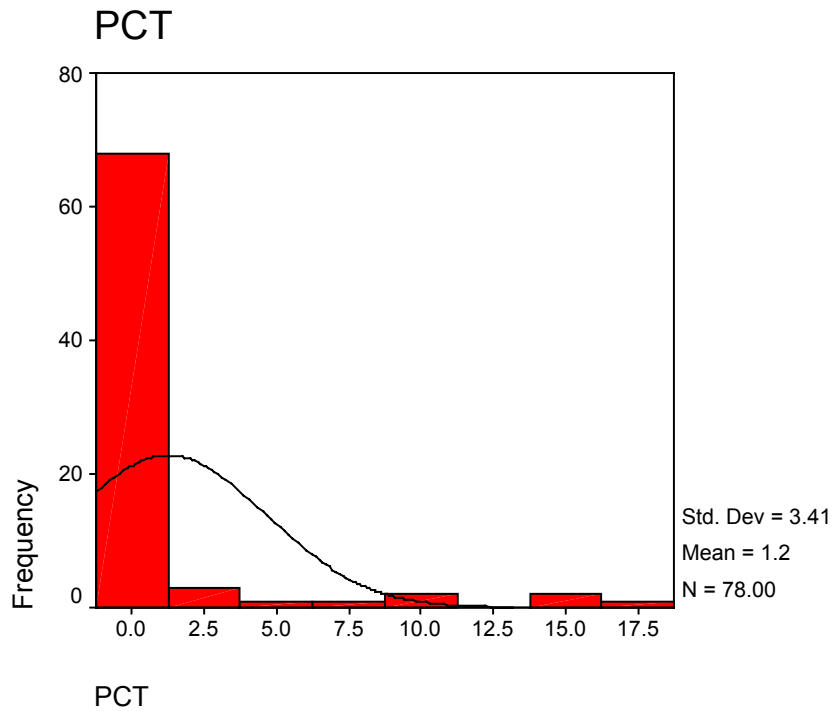
Resultado de Hemocultivo en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 16

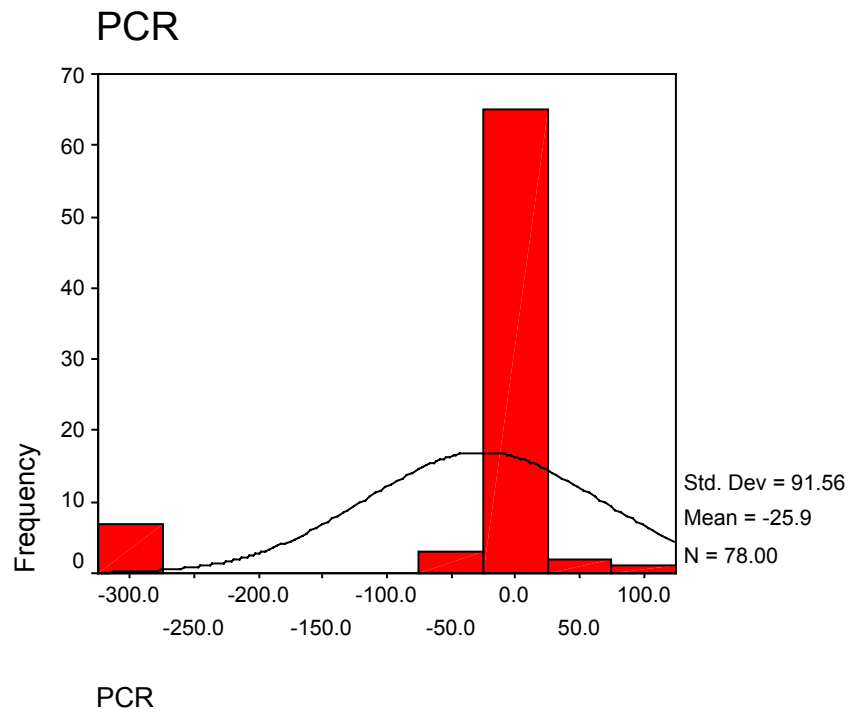
Resultado de PCT en recién nacidos estudiados, Hospital General de México, O.D., 2007.



Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 17

**Resultado de PCR en recién nacidos estudiados, Hospital General de México,
O.D., 2007.**



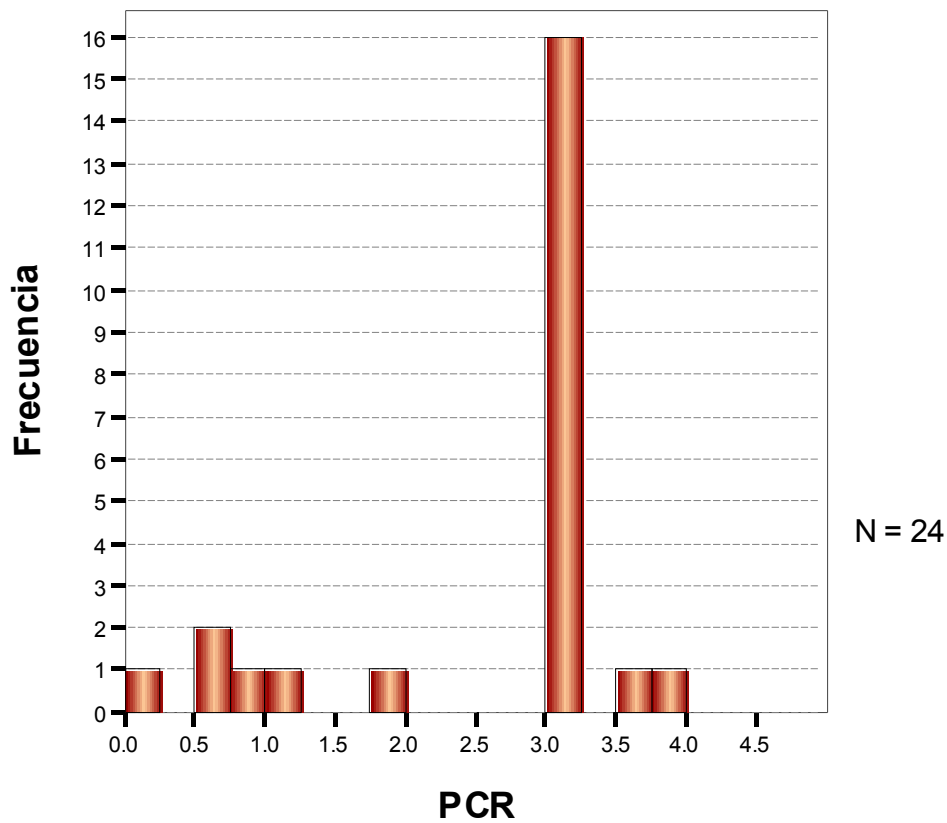
Fuente: Hoja de recolección de datos de recién nacidos.

GRÁFICA No. 18

RESULTADOS DE PCR SIN SOSPECHA DE SEPSIS

RESULTADOS DE PCR	TOTAL DE NIÑOS
0-1	4
1.5-2.5	2
3-4	18

GRAFICA CON PCR SIN FACTOR DE RIESGO
ancho de cada barra: 0.25

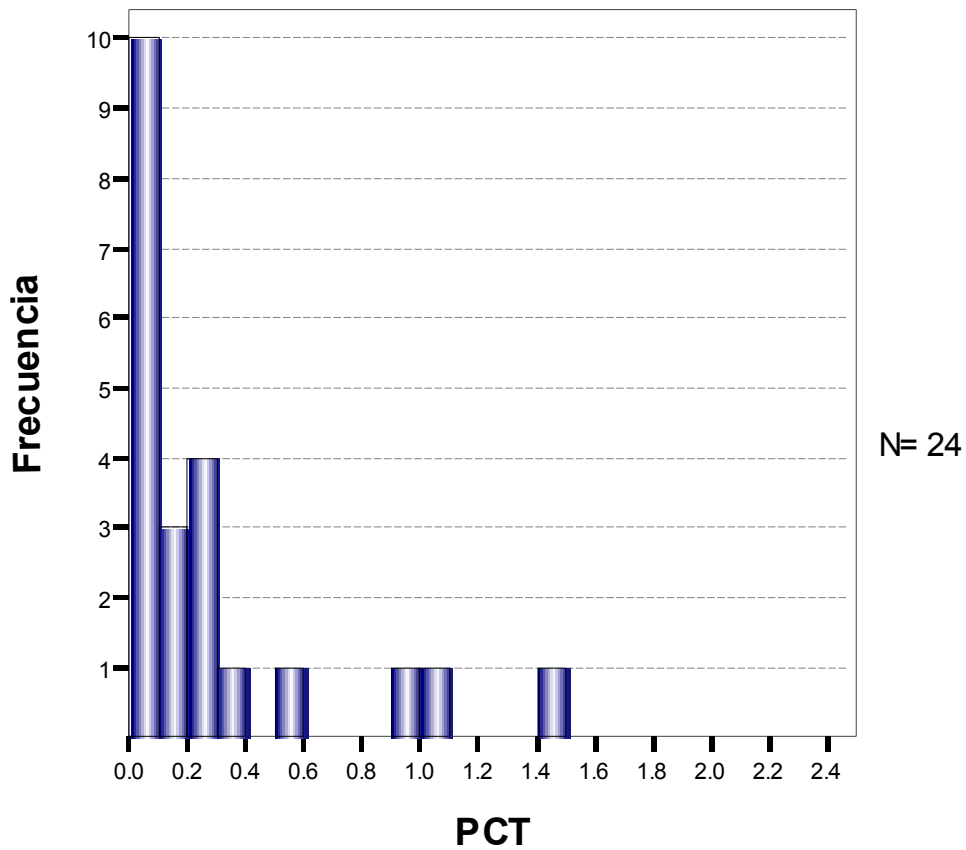


GRÁFICA No. 19

RESULTADOS DE PCT CON SOSPECHA DE SEPSIS

RESULTADOS DE PCT	TOTAL DE NIÑOS
0-0.4	18
0.6-1.2	4
1.4-1.6	2

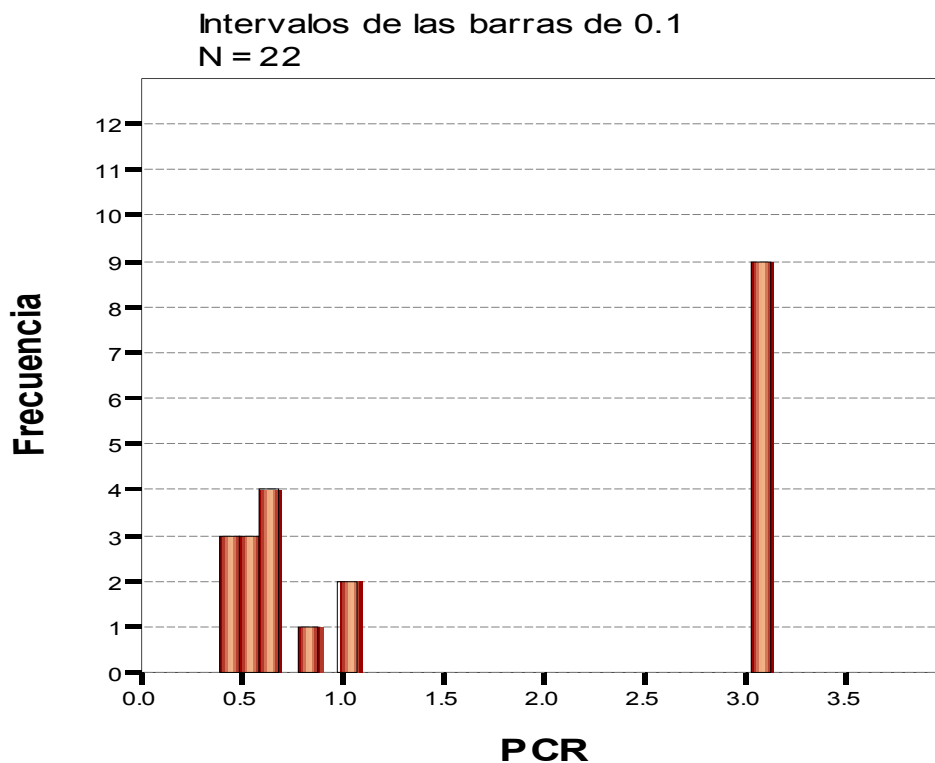
Ancho de cada barra: 0.1



GRÁFICA No. 20

RESULTADOS DE PCR CON SOSPECHA DE SEPSIS

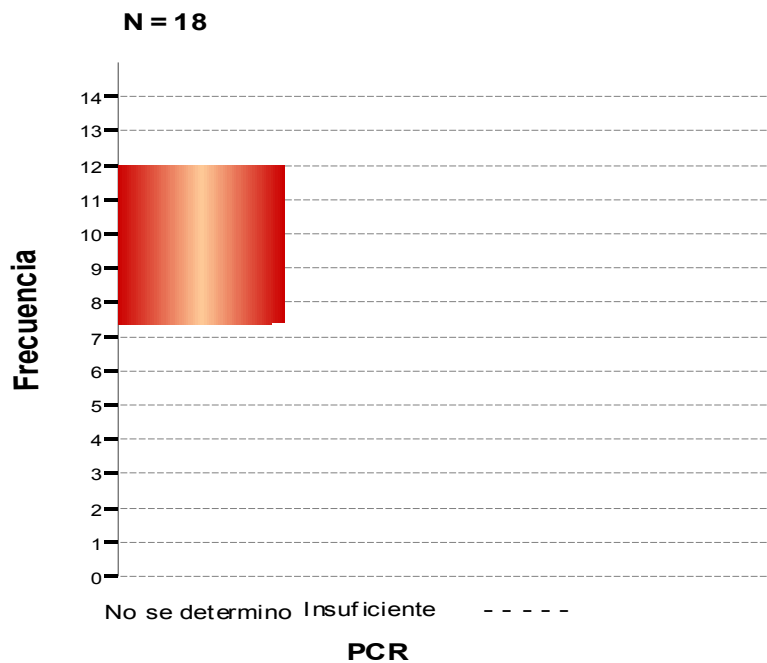
RESULTADOS DE PCR	TOTAL DE NIÑOS
0-1	11
1.1-2.5	2
2.6-3.5	9



GRÁFICA No. 21

RESULTADOS DE PCR NO DETERMINADOS

RESULTADOS DETERMINADOS	NO	TOTAL DE NIÑOS
NO SE DETERMINO		12
INSUFICIENTE		1
RESULTADO ANULADO		5



DISCUSION:

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que los reactantes de fase aguda sirven como indicadores precoces en infección neonatal, si se toman durante la primeras 24 horas.

Los reactantes de fase aguda son pruebas necesarias para el diagnostico de sepsis de neonatal, se han usado frecuentemente como marcadores de sepsis neonatal temprana. Previos estudios han demostrado que la PCR es un marcador de sepsis bacteriana temprana.

En previos estudios se demostró altos niveles de PCT en todos los neonatos con diagnostico de sepsis neonatal temprana, comparando los niveles de PCT Y PCR en dos grupos y dos diferentes periodos (en los primeros 3 días de vida y 4 -28 días) , ellos encontraron altos niveles de PCT y PCR en ambos grupos de sepsis. El incremento de PCT fue más alto que la PCR. Los descensos de PCT ocurrieron más rápido con la terapia antimicrobiana que la PCR. ³²

En nuestro estudio los reactantes de fase aguda se determinaron, en las primeras 24 horas de vida., con total de 79 pacientes, dividiéndolos en 2 grupos , grupo control y grupo problema , 55 RN en el grupo control y 24 en el grupo problema, en ambos grupos se determinaron la PCR Y PCT, obteniendo 9 valores positivos de PCT, y 4 de PCR, resultando con mayor sensibilidad la PCT en un 69% vs 50% de la de la PCR.

Resultando con mayor sensibilidad y especificidad la PCT , de acuerdo a lo reportado en la literatura. ³²

En 1998, Chiesa et. Al. Determinaron los rangos de referencia de PCT a las 0-48 horas, quienes determinaron que la sensibilidad y especificidad de PCR fue mayor que la PCR e interleucina 6. Lo que determinamos en nuestro estudio. Siendo más sensible y específica la PCT sobre la PCR.

En otro estudio se refiere la sensibilidad de PCT en 57-100% , con un resultado muy similar en nuestro estudio que obtuvimos una sensibilidad de del 69% resultando con una rango mayor. En cambio la PCR con una sensibilidad del 50%.

³³

En nuestra evaluación nosotros encontramos limitaciones metodologicas, por el pequeño numero de recién nacidos incluidos en nuestra investigación, como la determinación de PCR que en un gran número de muestras resultó insuficiente.

Desde finales de los de 1980s, la PCR se utilizó para el diagnostico de sepsis neonatal, la PCR es sintetizada en el hígado en respuesta inflamatoria sistémica, al IL6 es el mejor estímulo para la producción de PCR, esta es sintetizada a las 6 a 8 horas posterior a la exposición del proceso infeccioso y la demanda de los tejidos.

En el 2007 Kocabas E, et al . obtuvieron los siguientes resultados estadísticos al realizar una comparación de reactantes de fase aguda (PCR, PCT, IL6, FNT) .

Sensibilidad 70% a 93%, especificidad 41 a 98%; valor predictivo positivo 6% al 83%, y valor predictivo negativo 97 al 99%.

Comparando los resultados con nuestro estudio, la sensibilidad fue muchos más baja con una sensibilidad del 33.3%, especificidad 81.4%, valor predictivo positivo del 38.5% y valor predictivo negativo de del 84.6%.

Es importante puntualizar que la PCR su incremento es muy lento en las primera 12 y 24 horas de infección, y esto puede negativizar el efecto de la sensibilidad en el estudio. Además es importante destacar que la PCR puede elevarse en condiciones clínicas no infecciosas (aspiración de meconio, procesos quirúrgicos, ruptura prematura de membranas, sufrimiento fetal, asfixia perinatal, hemorragia intraventricular).

La PCT es sintetizada en el hígado, es sintetizada en las células hepáticas, después de la estimulación de TNF-alfa e IL6. En muchos estudios la sensibilidad de PCT fue del 70-100%, en estos estudios se había sugerido que la PCT es un mejor marcador de sepsis que la PCR en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Al igual que la PCR

El resultado estadístico de especificidad se negativizó por las presencia de factores de riesgo como son (aspiración de meconio, sufrimiento fetal, asfixia perinatal etc.).

En el estudio de Kocabas E. et al la PCT en el diagnóstico de sepsis con una especificidad del 96.5%, sensibilidad del 100%, valor predictivo positivo del 96.2%,

valor predictivo negativo del 100%.³⁴

En nuestro estudio variaron los resultados estadísticos comparado con el estudio de Kocabas. Ya que la sensibilidad fue del 69%, especificidad 82.6%, valor predictivo positivo del 100%, y valor predictivo negativo del 82.6%. En lo que coincide en el estudio de Kocabas es que la PCT es mejor que la PCR, de acuerdo a los resultados estadísticos obtenidos en ambos trabajos.

En el trabajo de J. Janota et al. En el grupo de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento en la determinación de PCT se vió muy incrementada a las 48 a 72 horas de vida. Está fue muy alta en el grupo de pacientes con corioamniotitis. La PCT podría ser utilizada como marcador de sepsis en recién nacido de muy bajo peso al nacimiento durante la primer semana de vida.³⁵

En nuestro trabajo no encontramos relación del incremento de PCT en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento.

En el caso de PCT en el grupo sin sospecha de sepsis se obtuvieron un total de 22 resultados, con una media de 0.32, mediana de 0.2, moda 0.1, más-menos DS de 0.35, lo que significa que la mayor parte de los recién nacidos obtuvieron valor de PCT entre 0.03 a 0.67 considerados valores normales.

En el grupo de sospecha de sepsis (15 PACINTES) , con una media de 5.2, mediana de 2, moda de 0.3 y más-menos DS de 5.9 lo que significa que la mayoría de los recién nacidos con valores de PCT entre 0.7 –11.

En el grupo de sin sospecha de sepsis fueron 24 con resultados de PCR , con una

media de 2.6, mediana de 3.1, moda 3.1, más-menos DS de 1.025, lo que significa que la mayoría de los recién nacidos sin sospecha de sepsis tuvieron resultados de PCR entre 1.5 y 3.6.

En el caso del grupo con sospecha de sepsis sólo se registraron 22 de los cuales los resultados de PCR fueron: con una media de 1.79, mediana de 1.1, moda 3.2 y más-menos DS de 1.22 los que significa que la mayoría de los recién nacidos con sospecha de sepsis tuvieron resultado entre 0.57 a 3.

No fue posible comparar la tendencia de moda, mediana y media ya que no encontramos trabajos donde se evaluaran estas tendencias.

CONCLUSIONES

-Los niveles séricos de PCT y PCR fueron indicadores precoces de septicemia neonatal.

-Los niveles séricos de PCT y PCR fueron diferentes en cada uno de los grupos.

-Se determinó que la PCT es más sensible y específica que la PCR en el diagnóstico de sepsis neonatal. La sensibilidad de PCT es un 69%, especificidad 82.6%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 88.2 %, razón de verisimilitud positiva de 3.8 y una negativa de 0.37. La PCR con sensibilidad del 33%, especificidad de 81.4%, valor predictivo positivo del 28.5%, valor predictivo negativo del 84.6%, razón de verisimilitud positiva 1.7 y una negativa de 0.82. los valores de especificidad y valor predictivo positivo de PCT para el diagnóstico de sepsis fueron mayores que los de PCR.

-Se demostró que la PCT y PCR son excelentes marcadores complementarios en el diagnóstico de sepsis neonatal.

-No demostramos que la PCT y PCR sean marcadores para monitorizar y evaluar el tratamiento de una enfermedad infecciosa. Ya que el tamaño de la muestra fue muy pequeño , y no contamos con las determinaciones de PCT y PCR a las 12 ,24 y 48 hrs.

RECOEMDACIONES:

-PROMOVER EL USO DE PCT Y PCR PARA EL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE INFECCION NEONATAL.

-INICIAR UN TRATAMIENTO OPORTUNO EN CUANTO A LOS REACTANTES DE FASE AGUDA SE REPORTEN ALTERADOS, COMPLEMENTANDO LOS ANTECEDENTES DE FACTORES DE RIESGO DE IMPORTANCIA.

-DAR SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA ANTIMICROBIANA CON LA DETERMINACION DE PCT A LAS 12,24 Y 48 HORAS.

-SE SUGIERE QUE SE DE CONTINUIDAD A ESTA INVESTIGACION, AUMENTANDO EL TAMAÑO DE MUESTRA.

-INCLUIR LA SOLICITUD DE LA DETERMINACIÓN DE PCT EN EL PROGRAMA ANUAL OPERATIVO (POA).

RANGOS REFERENCIALES DE PCT EN PACIENTES MAYORES
A DOS DÍAS DE VIDA

PACIENTES	PCT [ng/ml]
Individuos sanos (≥ 3 Días de vida)	<0.05
Proceso inflamatorio crónico y enfermedades autoinmunes	<0.5
Infecciones virales	<0.5
Infección bacteriana localizada leve a moderada	<0.5
SIRS, trauma múltiple, quemados	0.5 - 2
Infección bacteriana severa, sepsis	>2
Múltiples padecimientos en órganos	Frecuentemente 10-100

RANGOS REFERENCIALES DE PCT EN NEONATOS MENORES
A 48 HORAS DE VIDA

EDAD EN HORAS	PCT [ng/ml]
0 - 6	2
6 - 12	8
12 - 18	15
18 - 30	21
30 - 36	15
36 - 42	8
42 - 48	2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION

PACIENTE

FECHA

FECHA DE NACIMIENTO

SERVICIO

CAMA:

EXPEDIENTE

FACTORES DE RIESGO PRENATAL

Patología materna		
Patología durante el		
Infecciones perinatales		
Ruptura prematura de		

FACTOR DE RIESGO PERINATAL

Tipo de		Reanimación	
Sexo		Peso	
Edad gestacional		Líquido meconial	

FACTOR DE RIESGO POSNATAL

Cuadro clínico de		
Técnicas invasivas		
Ventilación artificial		
Nutrición parenteral		

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

HEMOCULTIVO			PCT
PCR			
RESULTADO			

HOJAS DE RESULTADOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICA

Paciente:

Folio:

Fecha

Expediente:

Cama:

Servicio:

PROCALCITONINA (PCT)

UNIDADES DE REFERENCIA DE PCT EN NEONATOS

Edad (hora)	PCT (ng/ml)	Edad (horas)	PCT (horas)
0-6	2	30-36	15
6-12	8	36-42	8
12-18	15	42-48	2
18-30	21	48-72	<2

UNIDADES DE REFERENCIA DE PCT EN SUJETOS SANOS Y EN VARIAS PATOLOGIAS.

PACIENTE	PCT (ng/ml)
Sujeto sano (>72 horas)	<0.5
Proceso inflamatorio crónico y enfermedades auto inmunes	<0.5
Infecciones virales	<0.5
Infecciones bacterianas localizadas	0.5-2

GLOSARIO:

FACTOR DE RIESGO: Condición que se asocia con la probabilidad de ocurrencia de enfermedad nosocomial dentro de la que se encuentra el diagnóstico de ingreso, el área física, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, la presencia de microorganismos y sus toxinas, capacitación del personal y falta de evaluación y supervisión de estándares.

HEMOCULTIVO: Prueba de laboratorio la cual consiste en cultivar en un medio apropiado una cantidad determinada de sangre para obtener el desarrollo de gérmenes en el torrente sanguíneo.

INFECCION NOSOCOMIAL: Alojamiento, desarrollo o multiplicación de un agente infeccioso en el organismo humano con resultados que pueden ser inaparentes ó manifiestos.

LEUCOCITOSIS: Cuenta leucocitaria superior a 30 000/mm³.

LEUCOPENIA: Cuenta leucocitaria menos de 5 mil.

MORBILIDAD: Proporción de enfermos en lugar y tiempo determinado.

MORTALIDAD: Cantidad proporcional de defunciones correspondiente a población

o tiempo determinados.

NEONATO: Recién nacido vivo en sus primeros 28 días de vida extrauterina.

NEUTROFILIA: Recuento de neutrófilos aumentando.

NEUTROPENIA: Recuento de neutrófilos menor de 1800cel/mm³ a las 12 hrs de vida, menor de 7,200, o menor de 3,600 cel/mm³ a las 48 hora de vida, y menor de 1800 a las 72 hrs de vida.

PLAQUETOPENIA: Recuento plaquetario menor de 100 mil.

PRETERMINO: Recién nacido con una edad gestacional menor de 37 semanas.

PROTEINA C REACTIVA: Globulina alfa anormal, distinta a los anticuerpos producida en el hígado en respuesta a cambios químicos indefinidos.

SEPTICEMIA NEONATAL: Síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección , acompañados de bacteremia en los primeros 28 días de vida, comprobándose la presencia de bacterias o sus productos en la sangre.

TERMINO: Recién nacido en el cual se encuentra con una edad gestacional de 37 a 41 semanas de gestación.

LA PCT (PROCALCITONINA): Es un precursor de calcitonina, proteína de 116 aminoác

idos , con peso molecular de 13 kDa .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rajiv Aggarwal, Nupur sarkar, Ashok. Sepsis in the Newborn. 2001; 68(12): 1143-47
2. Betty Chacko and inderpreet Sohi. Early Onset Neonatal Sepsis. 2005;72(1): 23-26
3. Madhu Sharma, Nidhi Colé, Urna Chaudhary. Bacteraemia in Children. Indian Journal of Pediatr. 2002; 69 (12): 1029-1032.
4. Monneret G, Lobaune JM, Isaac C. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. Clin Infect Dis. 1998;27:1559-61.
5. Gendrel D, Assicot M, Raymond J. Procalcitonin as marker for the early diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14:362-66
6. monneret G. Lobaune JL, Issac C et al. Procalcitonin and C-Reactive protein levels in neonatal infections. Acta Pediatr 1997;86:209-12.
7. Chiesa C, Panero A, Rossi M et al. Reability of Procalcitonin concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critical neonates. Clinical infections Disease. 1998; 26:664-72.
8. Maire F. heraus MC, Ioriette Y et al. The value of procalcitonin in Neonatal infections. Acta pediatr 1999; 6:503-9.
9. Assumma M, Signore F, Pacifico L et al. Serum procalcitonin Concentrations in Term Delivering Mothers and Their Healthy Offspring: A Longitudinal Study. Clinical Chemistry. 2000;46:1583-87
10. Chiesa C. Pacifico I, Rossi N et al. Procalcitonin as a Marker of nosocomial

- infections in the neonatal intensive care Unit. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26:S175-177.
11. Wrenger S, Kahne T, Bohuon C, et al. Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV. *FEBS* 2000;466:155-9.
 12. Zeni F, Viallon A, Assicot M, et al. procalcitonin cerum concentrations and severity of sepsis. *Clin Int Care* 1994;5:89-98.
 13. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27:498-504.
 14. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. procalcitonin precursors are reliable marker of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
 15. Bell K, Wattie M, Byth K, et al. procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Int Care* 2003;6:629-36.
 16. Delevaux, J. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40.
 17. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
 18. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and non-infectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999;27:2172-6.
 19. Giamarellou H, Athanassiou K, Bouza E, et al. Potential use of procalcitonin

- as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004 ;10:628-33.
20. Chan Y, Tseng CP, Tsay P, et al, Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8:R12-20.
 21. Clec CH, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and pronostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-9.
 22. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
 23. Vincent J-L: Procalcitonin: The Market of sepsis. *Crit Care Med* 2000;28(4): 1226-1228.
 24. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beir W, Stockr R, Ertel W: Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000: 28(4):950-957.
 25. Doganay Z, Bek Y: Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002;20(3):202-206.
 26. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30(4): 757-762.
 27. Athhan F, Akagunduz B, Genel F, Bak M, Can D. Procalcitonin: a Marker of neonatal sepsis. *J Trop pediatr* 2002; 48(1):10-4.
 28. Jonota J, Stranak Z, Beiohiavkova S, Mudra K, Simak J. Postnatal increase of

- procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur J Clin Invest* 2001;31(11):978-83
29. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA Comparison of procalcitonin with C reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensivo Caro Med* 2001 ;27(1):211-5.
 30. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R. Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr* 2000 Sep;89(9): 1082-6.
 31. William E. Benit, Michael Y. Serum C reactive Protein Levels in the diagnosis of Neonatal infection. *Pediatrics* oct 1998 ; 102(4): e41.
 32. Jose B ,David P, Vicente R, Belén F, Gil D . Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC PEDIATRICS* 2007,7:9.
 33. Nilgun K, Ramazan H, Merih C, Mustafa H . Role of procalcitonin and PCR in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turkish Journal of Pediatrics* 2007; 49: 21-29.
 34. Emine K, Aysun S, Necmi A, Gulsah S, Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alfa in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turkish Journal of Pediatrics* 2007;49: 7-20