



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Dr. Isidro Espinosa de los Reyes

Subdirección de Infectología

Título de tesis

**“FACTORES DE RIESGO PARA ELEVACIÓN DE
PROCALCITONINA EN NEONATOS PREMATUROS”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

INFECTOLOGIA

PRESENTA LA

DRA. GABRIELA GIL MARQUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ENRIQUE SEGURA CERVANTES

MEXICO, D. F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

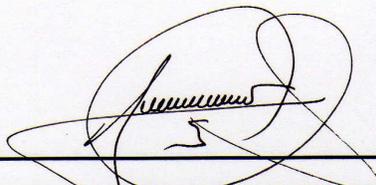
**“FACTORES DE RIESGO PARA LA ELEVACIÓN DE PROCALCITONINA EN
NEONATOS PREMATUROS”**



**DR. RODRIGO AYALA YÁNEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**



**DR. ENRIQUE SEGURA CERVANTES
PROFESOR TUITLAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA**



**DR. ENRIQUE SEGURA CERVANTES
ASESOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A dios por darme la oportunidad todos los días de hacer lo que más me gusta a través de mi profesión, por poner las herramientas y personas indicadas en mi camino para lograr mis objetivos

A mis padres por su ejemplo de lucha y superación

A mis hermanas por su apoyo incondicional

A mi tutor de tesis Dr. Enrique Segura Cervantes por su valioso tiempo y enseñanza para hacer posible este trabajo

A mis profesores del INPER con especial dedicatoria al Dr. Roberto Villagrana Zesati por su tiempo y enseñanza.

A los niños del INPER

INDICE

I.	RESUMEN5
II.	INTRODUCCIÓN7
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA8
IV.	OBJETIVO9
V.	HIPOTEIS9
VI.	MARCO TEORICO10
VII.	METODOLOGIA19
VIII.	RESULTADOS26
IX.	DISCUSION28
X.	CONCLUSION30
XI.	ANEXOS31
XII.	BIBLIOGRAFIA38

RESUMEN

Antecedentes: Los datos clínicos de sepsis neonatal se caracterizan por ser inespecíficos, sobre todo en un grupo tan vulnerable como es el caso de niños prematuros razón por la cual es de gran ayuda pruebas de apoyo diagnóstico como procalcitonina sérica, considerando que existen factores que pueden incrementar su valor en los recién nacidos como dificultad respiratoria, falla hemodinámica y asfixia perinatal, su uso de como marcador de infección bacteriana neonatal resulta complejo para ser usado en la práctica clínica sin considerar dichos factores.

Objetivo: Conocer los factores de riesgo relacionados con incremento de procalcitonina en recién nacidos prematuros en las primeras 72 horas de vida extrauterina.

Material y Métodos: Se diseñó estudio de casos y controles incidentes, los **casos:** recién nacidos prematuros sin sepsis con factores de riesgo neonatales y/o maternos para infección dentro de las primeras 72 horas de vida, con resultados de procalcitonina en concentración mayor a 0.5 ng/ml. Y como grupo **control:** recién nacidos prematuros sin sepsis con factores de riesgo neonatales y/o maternos para infección dentro de las primeras 72 horas de vida, con resultados de procalcitonina en concentración menor a 0.5 ng/ml. Se analizaron los factores de riesgo mediante el programa Epi Inf o Versión 6 se estimaron OR, con prueba de significancia estadística de Mantel-Haenszel, considerando un valor $P < 0.05$ como estadísticamente significativo, en todos los casos se realizó Intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyeron un total de 116 pacientes de los cuales 49 fueron casos y 67 controles; ambos grupos con características demográficas similares con respecto al peso, talla, edad gestacional, apgar a los 5 minutos y sexo. Se analizaron los

siguientes factores de riesgo: presencia de meconio, maniobras de reanimación avanzada, catéter venoso central, ventilación mecánica, nutrición parenteral, uso de esteroide, apneas, resolución del embarazo, control prenatal, preeclampsia materna, diabetes gestacional, edad materna avanzada, infección vías urinarias materna, ruptura prematura de membranas, corioamnioitis, enfermedad de membrana hialina, restricción del crecimiento intrauterino, de los cuales solo los siguientes tuvieron diferencia significativa: apneas con un OR 4.04 (IC 95% 1.06-16.58 P = 0.01), preeclampsia materna con un OR 2.70 (IC 95% 1.04-7.11 P = 0.02) , diabetes gestacional con un OR 3.10 (IC 95% 1.03-9.57 P = 0.02) y en niños sin control prenatal con un OR 4.12 (IC 95% 1.76-9.77 P= 0.0003); para los demás factores de riesgo no se encontró diferencia significativa al comparar al grupo de casos con el grupo control.

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a incremento en los niveles de procalcitonina sérica fueron los siguientes: apneas, preeclampsia materna, diabetes gestacional y no tener control prenatal; por lo que se deberá tener precaución al momento de evaluar a un recién nacido prematuro con sospecha de sepsis que tenga alguno de estos factores de riesgo ya que las concentraciones podrían estar elevadas.

INTRODUCCION

Muchos factores de riesgo se han descrito con respecto a sepsis neonatal en donde se incluyen aquellos que influyen en el periodo prenatal y posnatal, considerando que esta entidad se caracterizan por presentar síntomas inespecíficos de infección es importante contar con una prueba de apoyo diagnostico como es el caso de la procalcitonina sérica, una proteína que se eleva de forma temprana; ya que se puede detectar en el plasma 2 horas después de la inyección de endotoxinas. Considerando lo anteriormente mencionado, el uso de procalcitonina como biomarcador de infección bacteriana neonatal resulta de gran importancia, sin embargo se complica por varios factores que se han descrito pueden incrementar sus niveles, entre los que se encuentran los niños con síndrome de dificultad respiratoria, falla hemodinámica, asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, neumotórax o después de la reanimación que no difieren de las de los recién nacidos sépticos, se ha descrito también un aumento fisiológico de los niveles de procalcitonina que se ha reportado hasta 48 horas después del parto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las concentraciones de procalcitonina en recién nacidos prematuros “sanos”, se pueden encontrar elevadas en forma normal, esto dificulta establecer valores de corte que nos permitan diferenciar los niños infectados de los no infectados. Por tal motivo es importante conocer factores de riesgo asociados al incremento en las concentraciones de procalcitonina y definir mejor los valores normales en estos pacientes.

OBJETIVO

Conocer los factores de riesgo asociados a elevación de procalcitonina durante las primeras 72 horas de vida extrauterina en recién nacidos prematuros en el Instituto Nacional de Perinatología.

HIPOTESIS

La procalcitonina se eleva en recién nacidos prematuros por factores de riesgo maternos y neonatales como: síndrome de dificultad respiratoria, asfixia, catéter venoso central, nutrición parenteral, madre con diabetes, preeclampsia, infección de vías urinarias y ruptura prolongada de membranas.

MARCO TEORICO

Las infecciones se encuentran entre las primeras causas de mortalidad neonatal a nivel mundial¹. En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 recién nacidos con una letalidad entre 25 a 30%².

La sepsis neonatal se clasifica en dos grandes categorías: sepsis de aparición temprana, que se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida y sepsis de aparición tardía que se presenta generalmente después de 72 horas de edad. La sepsis en los recién nacidos es un contribuyente importante a las tasas de mortalidad que varían de 3% a tan alto como 50% en algunas series, sobre todo con patógenos gram-negativos³⁻⁶.

La sepsis neonatal se refiere a la infección que ocurre dentro del período neonatal es decir, los primeros 28 días de vida de un bebé a término y hasta 4 semanas después de la fecha prevista para el parto en un bebé prematuro³.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL

Los factores maternos que contribuyen al riesgo de sepsis neonatal temprana incluidos en la tabla 1 son: la colonización cervicovaginal con ***Streptococcus agalactiae***, ruptura prolongada de membranas, infección de vías urinarias, fiebre materna intraparto y corioamnioitis. La infección es una de las razones identificables más comunes de trabajo de parto prematuro espontáneo; parto vaginal espontáneo por lo tanto de un recién nacido de menos de 37 semanas por definición es un factor de riesgo para sepsis⁴.

Factores en el periodo postnatal asociados con un mayor riesgo de sepsis tardía son el sexo masculino, el peso al nacer inferior a 1000 g, hipogammaglobulinemia , nutrición parenteral, catéteres venosos centrales , el uso de esteroides o medicamentos que disminuyan la acidez gástrica y la duración prolongada de la

ventilación mecánica, estar en cuidados intensivos, no recibir alimentación enteral y no recibir leche materna⁵.

La duración prolongada del tratamiento antibiótico empírico inicial , también se asocia con un aumento de las tasas de enterocolitis necrotizante y muerte en neonatos de muy bajo peso , con cada día de tratamiento empírico de ser asociado con un aumento de los odds ratios para estos resultados adversos⁷.

El uso prolongado de los antibióticos, pero sobre todo de amplio espectro, pueden resultar en un aumento de la resistencia a los antibióticos entre los organismos comensales normales o la aparición de otros patógenos oportunistas⁸.

Los factores de riesgo para la infección por *Candida* incluyen peso al nacer menor de 1500 g, la nutrición parenteral, la presencia de catéteres permanentes, que no reciban alimentación enteral, ventilación mecánica ,el uso de antagonistas de los receptores H- 2 , cirugía abdominal , diálisis peritoneal , la exposición de antibióticos de amplio espectro principalmente cefalosporinas de tercera generación y la exposición a los antibióticos prenatales⁹.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS SEPSIS NEONATAL

FACTORES MATERNOS
La edad materna (> 30 años) La falta de atención prenatal Embarazo múltiple Ruptura prematura de membranas (> 6 horas) Líquido amniótico teñido de meconio Mal olor de líquido amniótico Trabajo de parto prematuro La corioamnioitis Colonización rectovaginal por <i>Streptococcus agalactiae</i> Infección del tracto urinario Fiebre intraparto Múltiples cursos de esteroides prenatales o agentes tocolítics

FACTORES DE RIESGO NEONATAL

Prematuridad <35 semanas

Bajo peso al nacer menor de 2500 g

Puntaje de Apgar al minuto 5 menor de 5

El sexo masculino

Cateterización vascular

La ventilación mecánica

La falta de alimentación enteral

Patología del tracto gastrointestinal

Los medicamentos (bloqueadores H₂, inhibidores de la bomba de protones, esteroides posnatales, cefalosporinas)

Neutropenia

Disminución de las concentraciones de IgG en suero de referencia

Hospitalización prolongada

Restricción del crecimiento

DEFINICIONES DE SEPSIS

En 2005, las definiciones de infección en Pediatría como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave, choque séptico , disfunción de órganos; se sugirieron de la siguiente forma: incluyeron neonatos de término (0-7 días), recién nacidos (1 semana a 1 mes) y lactante (1 mes a 1 año), sin considerar a pacientes prematuros, por lo cual se continuo trabajando para las definiciones de sepsis para recién nacidos prematuros para proporcionar una base uniforme para los médicos y los investigadores con la cual pudieran estudiar y diagnosticar la sepsis grave en esta población particularmente vulnerable. Wynn y Wong¹⁰ han propuesto modificaciones a las definiciones de consenso para incorporar los recién nacidos prematuros.

Estos pacientes presentan problemas de diagnóstico que se ve ensombrecido por la inmadurez orgánica. Por ejemplo, los valores en la presión normal sanguínea para la edad gestacional y posnatal no se han establecido, en particular en el caso del recién nacido con peso bajo al nacer (< 2500 g). En ausencia de valores normativos, es casi imposible establecer parámetros que se asocian con un peor pronóstico. Tal vez la limitación más obvia es las diferencias en las capacidades de monitoreo entre el

recién nacido prematuro y pacientes mayores, por ejemplo, cateterización de la arteria pulmonar que puede utilizarse en niños o adultos para vigilar el curso del choque séptico, pero esto no es factible en recién nacidos. Por estas razones, la respuesta hemodinámica a choque séptico y las intervenciones clínicas óptimas en los recién nacidos prematuros no son bien entendidos¹⁰. A continuación en la tabla 2 y tabla 3 se menciona la definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis considerando a recién nacidos prematuros y su diferencia con respecto a recién nacidos de término.

Tabla 2. SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA

NIÑOS DE TERMINO	NIÑOS PRETÉRMINO
<p>SIRS Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Temperatura central > 38.5°C o < 36°C. -Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o persistencia inexplicada por más de 0.5 a 4 horas, o para niños < 1 año bradicardia: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, B-bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas. -Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general. -Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros. 	<p>SIRS Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Temperatura central > 38°C o < 36°C. -Taquicardia: frecuencia cardíaca >180 por minuto, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o persistencia inexplicada por más de 0.5 a 4 horas o bradicardia: <100 por minuto en ausencia de estímulos vagales, B-bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable. -Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general. -Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 20 % de neutrófilos inmaduros o Proteína C Reactiva >10 mg/dl.

Tabla 3. DEFINICION DE INFECCION, SEPSIS Y SEPSIS GRAVE

<p>Infección Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequial o púrpura fulminante).</p>	<p>No hay cambios</p>
<p>Sepsis SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.</p>	<p>No hay cambios</p>
<p>Sepsis grave Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos.</p>	<p>No hay cambios</p>

PRESENTACION CLINICA

El recién nacido se caracteriza por presentar síntomas totalmente inespecíficos de infección, como son manifestaciones respiratorias tales como dificultad respiratoria, apneas, también se incluyen manifestaciones gastrointestinales que inician sólo con rechazo a la fórmula, vómito, distensión abdominal o simplemente irritabilidad. Algunos otros síntomas más llamativos son distermias (fiebre o hipotermia) o síntomas y signos más evidentes del sitio de afectación de la infección, como datos neurológicos en caso de meningoencefalitis, pero sin irritación meníngea, o de insuficiencia respiratoria en caso de neumonía. Estas manifestaciones pueden progresar a datos típicos del paciente grave, con trastornos de la coagulación, hepatoesplenomegalia, etc. Por consiguiente, en el recién nacido la conjunción de

algunos de los datos inespecíficos antes mencionados y de factores de riesgo será motivo para sospechar de sepsis y obliga a descartar algún problema infeccioso¹¹.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Una vez sospechado el diagnóstico con base en datos clínicos y factores de riesgo, se cuenta con métodos bacteriológicos y no bacteriológicos que permiten confirmarlo.

Los estudios no bacteriológicos (biometría hemática y reactantes de fase aguda) pueden orientar pero nunca confirmarán el diagnóstico de infección bacteriana. Estos estudios se encuentran alterados en los casos que quedan incluidos dentro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sin que necesariamente el origen sea infeccioso. El recuento de neutrófilos: neutropenia o neutrofilia puede ser datos de infección. Las tasas de mortalidad son altas en los recién nacidos que no tienen una respuesta adecuada de sus neutrófilos a la infección o cuyo suministro de neutrófilos se agota por infección grave. El recuento de neutrófilos en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional y los nacidos de madres con hipertensión inducida por el embarazo con frecuencia son más bajos que los que nacen con pesos adecuados para la edad gestacional, también son más propensos a tener trombocitopenia. Los neutrófilos circulantes inmaduros, conocidos como bandas, aparecen en la sangre periférica en respuesta a la infección; otra característica que sugiere la infección es la presencia de granulación tóxica en los neutrófilos.

Dentro de los estudios bacteriológicos se incluyen hemocultivos, cultivos de líquido cefalorraquídeo, urocultivo y cultivos de sitios específicos donde se sospeche localización de la infección.

El procedimiento más recomendable para la confirmación bacteriológica del diagnóstico es el hemocultivo, sin embargo, con frecuencia muestra falsos negativos debido a la pequeña muestra de sangre que se puede extraer de los recién nacidos¹².

En los últimos años con el advenimiento de las técnicas de biología molecular varios estudios han evaluado la utilidad de la reacción en cadena de polimerasa para detectar genomas bacterianos en sangre o fluidos estériles. Aun cuando los resultados han sido alentadores en estudios preclínicos, estudios prospectivos sugieren que es improbable que tales ensayos sustituyan a los métodos basados en cultivos.

Tradicionalmente se ha usado el término de reactantes de fase aguda para denotar cambios en las concentraciones de plasma de numerosas proteínas derivadas de los hepatocitos; la IL-6 es el principal estimulante de estos, la mayoría de estas proteínas se cree modulan la inflamación y reparan tejidos. Siendo estos péptidos endógenos producidos por el hígado principalmente como parte de la respuesta inmediata de infección o daño tisular como es el caso de la proteína C reactiva y la procalcitonina (PCT).

La procalcitonina se descubrió de forma más reciente y ha demostrado es un buen marcador de infecciones bacterianas graves en niños.

La PCT es un péptido de 116-aminoácidos, es uno de los precursores de la calcitonina; pero no se conoce ninguna función hormonal para ella. La mayoría de las infecciones bacterianas inducen un aumento en la expresión de gen ubicuo CALC1 y una liberación subsiguiente de los precursores de la calcitonina de todos los tejidos y tipos de células en todo el cuerpo principalmente monocitos y hepatocitos¹³. En las infecciones bacterianas, aumentan las concentraciones de procalcitonina en el intervalo de picogramos a concentraciones plasmáticas que van de 1 a 1000 ng / ml. Este aumento a menudo se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad ¹⁴⁻¹⁷. El aumento de la PCT se produce más rápidamente que los aumentos de proteína C reactiva.

La PCT se puede detectar en el plasma 2 horas después de la inyección de endotoxinas, con incremento en las siguiente 6 a 8 horas y la meseta se alcanza después de aproximadamente 12 horas¹⁸. A diferencia de la proteína C reactiva que se puede detectar en el plasma después de 12 h y alcanza una meseta después de 20 a 72 horas. La disminución de PCT a sus valores normales se alcanza 2 a 3 días después y para proteína C reactiva de 3 a 7 días¹⁹⁻²¹.

Todos los estudios sobre infecciones bacterianas invasivas en niños reportan mejor sensibilidad y especificidad de PCT que para proteína C reactiva.²²⁻²⁴

Auriti y sus colegas²⁵, en un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional de 762 neonatos, mostraron un aumento significativo en el valor de la mediana de los niveles de PCT en los recién nacidos con sepsis en comparación con aquellos sin sepsis (3.58 vs 0.49 ng / ml, $p < 0,001$), en además, un valor de corte de 2.4 ng / ml se sugirió como el nivel más exacto para la diferenciación de la sepsis en neonatos, independientemente de la edad gestacional, con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 84%.

Un meta-análisis de 16 estudios (1 959 neonatos), mostró que la PCT presentó una sensibilidad agrupada y la especificidad del 81% y 79% respectivamente²⁶.

El uso de la PCT como marcador de infección bacteriana neonatal se complica por varios factores según lo publicado por Lapillone –Monneret y cols.²⁸; en primer lugar, niños con síndrome de dificultad respiratoria, falla hemodinámica, asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, neumotórax, o después de reanimación avanzada han elevado las concentraciones séricas de PCT que no difieren de las de los recién nacidos sépticos hasta 48 horas después de la aparición de los signos clínicos de inflamación o de infección²⁷⁻²⁸.

En segundo lugar, un aumento fisiológico de PCT se ha reportado hasta 48 horas después del parto como consecuencia del proceso traumático²⁹. Cuando se tienen en cuenta estas dificultades con respecto a los factores de riesgo implicados en el incremento en los niveles PCT es cuando se sugiere se necesitan más estudios para aclarar el uso de PCT en la práctica clínica en neonatos prematuros en las primeras 72 horas de vida extrauterina.

La fiabilidad de la mayoría de los marcadores de laboratorio, incluyendo recuento de glóbulos blancos (leucocitos), proteína C reactiva, PCT y la IL-6 para el diagnóstico de la infección neonatal se ha evaluado en muy diversos grupos de recién nacidos con una mezcla de diagnósticos y condiciones con resultados variables³⁰.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Casos y controles incidentes

Temporalidad: Prospectivo

METODOLOGIA

- Lugar y duración

La investigación se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido de Enero 2011 a Diciembre 2012.

- Universo, casos y controles

Universo:

Todos los recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas de edad gestacional) que nacieron en el Instituto Nacional de Perinatología con factores de riesgo maternos y neonatales para infección.

Grupo de casos:

-Recién nacidos prematuros con factores de riesgo neonatales y maternos para infección dentro de las primeras 72 horas de vida.

-Con resultados de procalcitonina en concentración mayor o igual a 0.5 ng/ml.

-Sin datos clínicos de sepsis neonatal según la clasificación de Winn y Wong¹⁰ para niños prematuros.

Grupo control:

-Recién nacidos prematuros con factores de riesgo neonatales y maternos para infección dentro de las primeras 72 horas de vida.

-Con resultados de procalcitonina en concentración menor a 0.5 ng/ml.

-Sin datos clínicos de sepsis neonatal según la clasificación de Winn y Wong¹⁰ para niños prematuros.

PRINCIPALES VARIABLES DE ESTUDIO

-Sepsis temprana: Datos de respuesta inflamatoria sistémica (Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales: Temperatura central $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; taquicardia: frecuencia cardíaca >180 por minuto, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o persistencia inexplicada por más de 0.5 a 4 horas o bradicardia: <100 por minuto en ausencia de estímulos vagales, B-bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable; polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general; leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 20 % de neutrófilos inmaduros o Proteína C Reactiva >10 mg/dl) según criterios de Winn y Wong¹⁰ dentro de las primeras 72 horas de vida extrauterina en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

-Sepsis tardía: Datos de respuesta inflamatoria sistémica después de 72 horas de vida según criterios de Winn y Wong¹⁰ en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

-Recién nacidos prematuros: Aquel recién nacido menor de 37 semanas de gestación.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

-Procalcitonina cuantitativa. Resultado de muestra de sangre obtenidas por punción venosa en las cuales se utilizó el kit de procalcitonina VIDAS B.R.A.H.M.S PCT, considerando valores menores de 0,5 ng/ml no probables de infección sistémica (sepsis).

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: ng/ml.

Sexo: Se evaluara de acuerdo a las características de los genitales externos y se clasificara en femenino o masculino

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Nivel de medición: Femenino / Masculino.

-Factores de riesgo: A todas aquellas características o circunstancias que aumentan la probabilidad de que un daño ocurra.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

TABLA 4. PRINCIPALES VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION
Presencia de meconio	Meconio en líquido amniótico	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Maniobras de reanimación avanzada	Maniobras no habituales de reanimación que incluye intubación orotraqueal o uso de drogas vasoactivas	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Catéter venoso central	Colocación de catéter en vena central	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Ventilación mecánica	Uso de ventilador mecánico e intubación orotraqueal	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Nutrición parenteral	Uso de nutrición parenteral	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Uso de esteroide	Uso de esteroide intravenoso	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Apneas	Ausencia de respiración (flujo de gas respirado) por un período de 20 segundos o menos si se acompaña de bradicardia, hipotensión, cianosis y/o palidez.	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Termino del embarazo	Resolución del embarazo	Cualitativa nominal	Parto o Cesárea
Control prenatal	Considerando un número de ≥ 5 consultas en el Inper	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Preeclampsia materna	Presencia después de las 20 semanas de gestación, de edema, hipertensión y proteinuria.	Cualitativa nominal	Presente o ausente

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION
Diabetes gestacional	Estado hiperglucemico en el embarazo El diagnóstico se establece con dos o más valores de la Curva de tolerancia oral a la glucosa- 180: ayuno \geq 90 mg/dL, 60 min \geq 180 mg/dL, 120 min \geq 155 mg/dL, 180 min \geq 140 mg/dL	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Edad materna avanzada	Madre >35 años de edad	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Infección de vías urinarias materna	Presencia de microorganismos patogénicos en el tracto urinario	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Ruptura prematura de membranas	RPM >18 horas corroborado por cristalografía	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Corioamnioititis	De acuerdo a criterios de Gibs que incluye fiebre materna $>37.8^{\circ}$ C y por lo menos 2 de los siguientes; leucocitosis $>15\ 000$ cel/mm ³ , taquicardia materna >100 x min o fetal >160 x minuto, actividad uterina y fetidez de líquido amniótico	Cualitativa nominal	Presente o ausente
Enfermedad membrana hialina	Enfermedad caracterizado por dificultad respiratoria progresiva con taquipnea (>60 /min) y cianosis así comodatós radiológicos compatibles.	Cualitativa nominal	Presente o ausente

PLAN DE ANALISIS

Se hicieron estimaciones de OR para cada factor de riesgo en una tabla de contingencia, utilizando el programa Epi Info Versión 6 , como prueba de significancia estadística se tomó la chi cuadrada de Mantel-Haenszel, considerando un valor P <0.05 como estadísticamente significativo, en todos los casos se realizo Intervalo de confianza del 95%.

Las variables cuantitativas se describen mediante medidas de tendencia central y de dispersión y para las variables cualitativas se utilizaron razones, proporciones o tasas.

ASPECTOS ÉTICOS

Investigación sin riesgo, ya que los estudios que se realizaron eran necesarios como parte del protocolo de estudio por sospecha de sepsis neonatal.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 116 pacientes prematuros de los cuales 49 se consideraron como casos y 67 controles como se muestra en la Figura 1.

Las características demográficas se encuentran referidas en la tabla 4, ambos grupos con características similares según peso, semanas de edad gestacional, talla, edad materna, apgar a los 5 minutos y número de embarazo.

Se realizó una estimación de los factores de riesgo asociados a incremento de procalcitonina; los cuales se muestran en la tabla 5, encontrando que hubo diferencias significativas en el caso de aquellos niños con presencia de apneas con un OR 4.04 (IC 95% 1.06-16.58 P = 0.01), en el caso de preeclampsia materna también hubo diferencias significativas con un OR 2.70 (IC 95% 1.04-7.11 P = 0.02), diabetes gestacional con un OR 3.10 (IC 95% 1.03-9.57 P = 0.02) y en niños sin control prenatal con un OR 4.12 (IC 95% 1.76-9.77 P= 0.0003); para los demás factores de riesgo no se encontró diferencia significativa al comparar al grupo de casos con el grupo control.

En el grupo de niños con más de 72 horas se incluyeron 7 casos y 20 pacientes en el control; sin encontrar en ninguna de las variables significancia estadística según se muestra en la tabla 6.

Una vez que se conocieron los factores de riesgo ya comentados, se analizaron las concentraciones de procalcitonina de acuerdo a diferentes valores de corte y su relación con diagnóstico de sepsis neonatal con la finalidad de encontrar los valores de corte con mejor sensibilidad y especificidad, por medio de curvas ROC.

En el caso del grupo de prematuros en sus primeras 72 horas de vida con diagnóstico de sepsis al analizar la curva ROC se determino que con niveles de 0.6 ng/ml se tiene la mejor sensibilidad y especificidad con 60% y de 63% respectivamente, al realizar la comparación con niveles de 2 ng/ml como se reporta en la literatura se comprueba que la sensibilidad disminuye de forma importante a 43% y especificidad de 72% en la población estudiada, referido en la tabla 7.

En el caso de prematuros después de 72 horas de vida con diagnostico de sepsis se determino como punto de corte 0.5 ng/ml con la mejor sensibilidad de hasta 66% y especificidad de 77% en comparación con un punto de corte de 2 ng/ml en donde la sensibilidad disminuye hasta un 48% y especificidad de 85% demostrado en la tabla 8.

Los microorganismos recuperados se describen en la tabla 9, entre los que destacan: ***Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus epidermidis*.**

DISCUSIÓN

Desde hace ya mucho tiempo se reconocen ciertos factores de riesgo relacionados al desarrollo de sepsis neonatal temprana y tardía, cabe recordar que entre las pruebas de apoyo diagnóstico además de las ya comentadas por datos clínicos y estudios microbiológicos contamos con reactantes de fase aguda como el caso de procalcitonina que sirve como marcador de infección bacteriana.

Este biomarcador se ha estudiado en últimos años en el caso de sepsis neonatal sobre todo en recién nacidos prematuros, se ha documentado que existen diversos factores que pueden incrementar su resultado, entre los principales se encuentran síndrome de dificultad respiratoria, falla hemodinámica, asfixia neonatal o hemorragia intracraneal según estudios ya descritos por Lapillone - Monneret y cols.²⁸, es por eso la importancia de conocer los factores de riesgo asociados en nuestra población de estudio; encontramos que los únicos factores de riesgo asociados con significancia estadística en recién nacidos prematuros en sus primeras 72 horas en nuestro estudio son: la presencia de apneas con un OR de 4.1 es decir que tiene 4 a 1 veces más probabilidad de tener procalcitonina elevada no asociada a causa infecciosa; entre los antecedentes prenatales más importantes encontramos: el ser hijo de madres con preeclampsia con un riesgo de 2.7 a 1 ; ser hijo de madre con diabetes gestacional con un riesgo de 3.1 a 1 ya antes descrito por Chiesa y cols.³¹; finalmente el no tener control prenatal se asocia a un riesgo de 4.1 a 1 de tener incremento de procalcitonina, con lo cual se abre la posibilidad de reafirmar como acción preventiva más importante la de llevar un control prenatal adecuado.

Auriti y cols.²⁵ muestran como valor de corte para diferenciar niños con sepsis de aquellos sin sepsis según su estudio multicentrico un valor de 2.4 ng/ml por lo cual consideramos después de realizar curvas ROC para determinar la mejor sensibilidad y especificidad del valor de procalcitonina en nuestra población de estudio en niños prematuros en sus primeras 72 horas de vida con diagnóstico de sepsis; que 0.6 ng/ml es el valor con mayor sensibilidad y especificidad ya que si consideramos valores más altos como los ya comentados anteriormente corremos el riesgo de tener una prueba con mejor especificidad pero menor sensibilidad, con la gran problemática de pasar por desapercibido casos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Para el caso de prematuros con más de 72 horas de vida el valor de corte con mayor sensibilidad y especificidad corresponde a 0.5 ng/ml.

CONCLUSION

Después del análisis de nuestro estudio de casos y controles concluimos en primer lugar que la procalcitonina es un marcador prometedor para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros siempre y cuando consideremos aquellos factores de riesgo que pueden incrementar su valor sin tener una causa infecciosa sino más bien relacionada a una causa de tipo inflamatorio como es el caso de ser hijo de madre con diabetes gestacional, ser hijo de madre con preeclampsia, presencia de apneas y no tener control prenatal; por lo que se deberá tener precaución al momento de evaluar a un recién nacido prematuro con sospecha de sepsis que tenga alguno de estos factores de riesgo ya que las concentraciones podrían estar elevadas.

En segundo lugar consideramos no existe justificación para tomar valores de corte de procalcitonina tan elevados como es el caso de 2 ng/ml para considerar como una prueba con la mayor especificidad y sensibilidad ya que según los resultados con nuestra población de estudio el valor más acertado a tener en consideración seguirá siendo 0.5 ng/ml con una mayor sensibilidad y especificidad tanto en el caso de sepsis temprana como en el caso de sepsis tardía.

Usando los valores de procalcitonina de esta manera y conociendo los factores de riesgo que pueden incrementar sus resultados esta prueba resulta ser un marcador muy fiable para el diagnóstico de la sepsis neonatal temprana.

Figura 1. TOTAL DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA

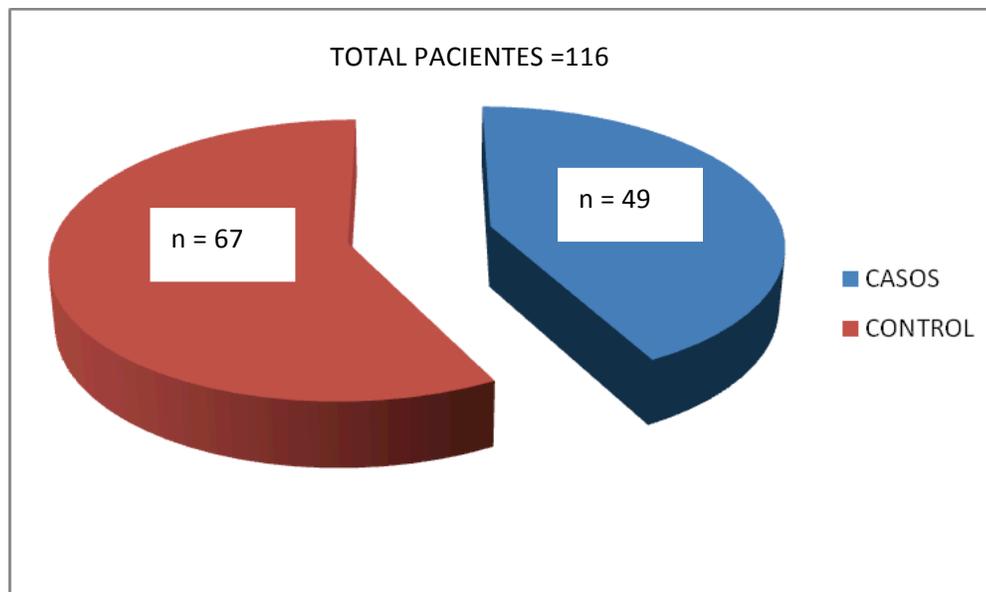


Tabla 5. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LAS POBLACIONES ESTUDIADAS

VARIABLE	CASOS n=49	CONTROLES n=67	P
Peso	1958 ± 705	2017 ± 838	0.69
Edad gestacional	33.2 ± 2.6	33.3± 2.6	0.83
Edad materna	28 ± 7.1	27 ± 7.7	0.47
Apgar a los 5 minutos	8.4 ± 0.8	8.3±0.8	0.85
Talla	42 ± 5.2	43 ± 5.7	0.35
Número de embarazo	2.2 ± 1.2	1.9 ± 1.2	0.18
Sexo	Masculino 55% Femenino 45%	Masculino 40% Femenino 60%	0.15

Tabla 6. ESTIMACION DE FACTORES DE RIESGOS EN RNP EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA

VARIABLE	OR (IC 95%)	VALOR P
Presencia de meconio	1.03 (0.17-5.80)	0.97
Maniobras de reanimación avanzada	1.10 (0.23-5.09)	0.88
Catéter venoso central	0.53 (0.18-1.54)	0.20
Ventilación mecánica	1.41 (0.33-6.06)	0.60
Nutrición parenteral	0.49 (0.19-1.21)	0.08
Uso de esteroide	0.91 (0.10-7.05)	0.91
Apneas	4.04 (1.06-16.58)	0.01
Término del embarazo (cesárea)	1.49 (0.22-12.31)	0.65

OR= Odds ratio

IC 95%=Intervalo de confianza del 95%

P= Valor de P

RNP: Recién nacidos prematuros

Tabla 6. ESTIMACION DE FACTORES DE RIESGOS EN RNP EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA

VARIABLE	OR (IC 95%)	VALOR P
Sin control prenatal	4.12 (1.76-9.77)	0.0003
Preeclampsia	2.70 (1.04-7.11)	0.02
Diabetes gestacional	3.10 (1.03-9.57)	0.02
Edad materna avanzada	0.57 (0.14-2.22)	0.37
Infección vías urinarias materna	1.37 (0.53-3.54)	0.47
Ruptura prematura de membranas	1.02 (0.44-2.37)	0.96
Corioamnioititis	2.12 (0.27-19.02)	0.41
Enfermedad de Membrana hialina	1.12 (0.43-2.91)	0.79

OR= Odds ratio

IC 95%=Intervalo de confianza del 95%

P= Valor de P

RNP: Recién nacido prematuro

Tabla 7. ESTIMACION DE FACTORES DE RIESGOS EN RNP DESPUES DE LAS 72 HORAS DE VIDA

VARIABLE	OR (IC 95%)	VALOR P
Catéter venoso central	1.09 (0.14-8.55)	0.92
Ventilación mecánica	3.60 (0.26-52.57)	0.24
Nutrición parenteral	1.09(0.14-8.55)	0.92
Apneas	2.27(0.19-26.24)	0.43
Enfermedad de membrana hialina	5.83 (0.67-61.92)	0.59
Dificultad respiratoria	7.33 (0.62-194.4)	0.67

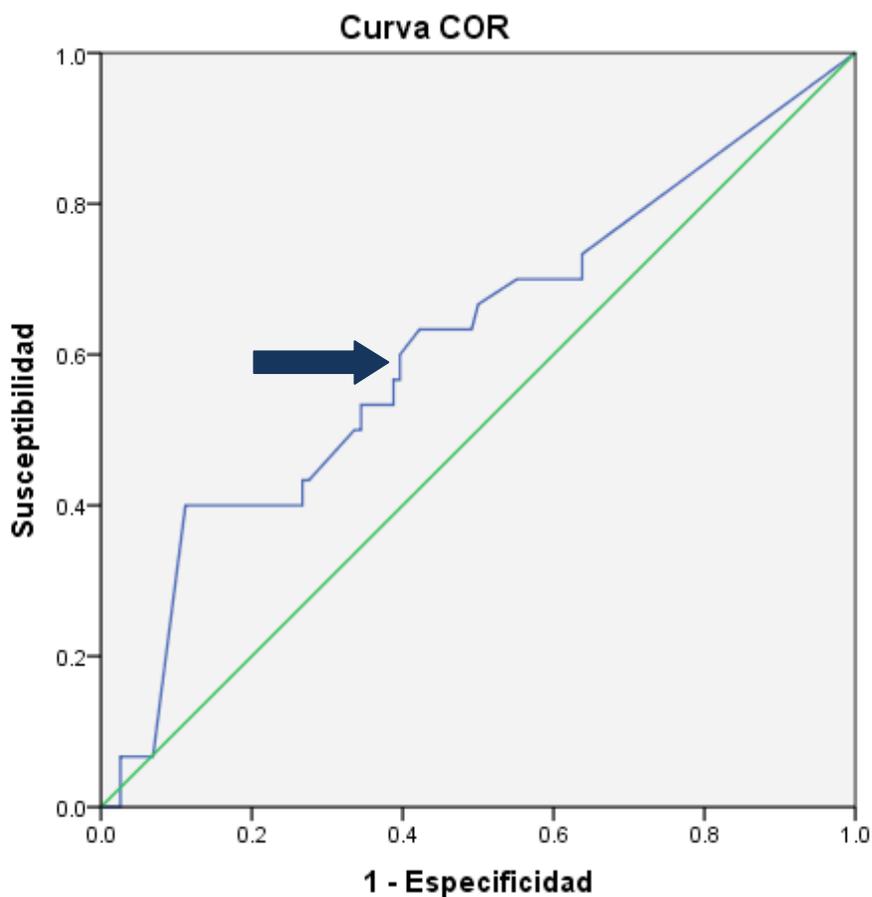
OR= Odds ratio

IC 95%=Intervalo de confianza del 95%

P= Valor de P

RNP: Recién nacido prematuro

Figura 2. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PROCALCITONINA EN RNP EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA

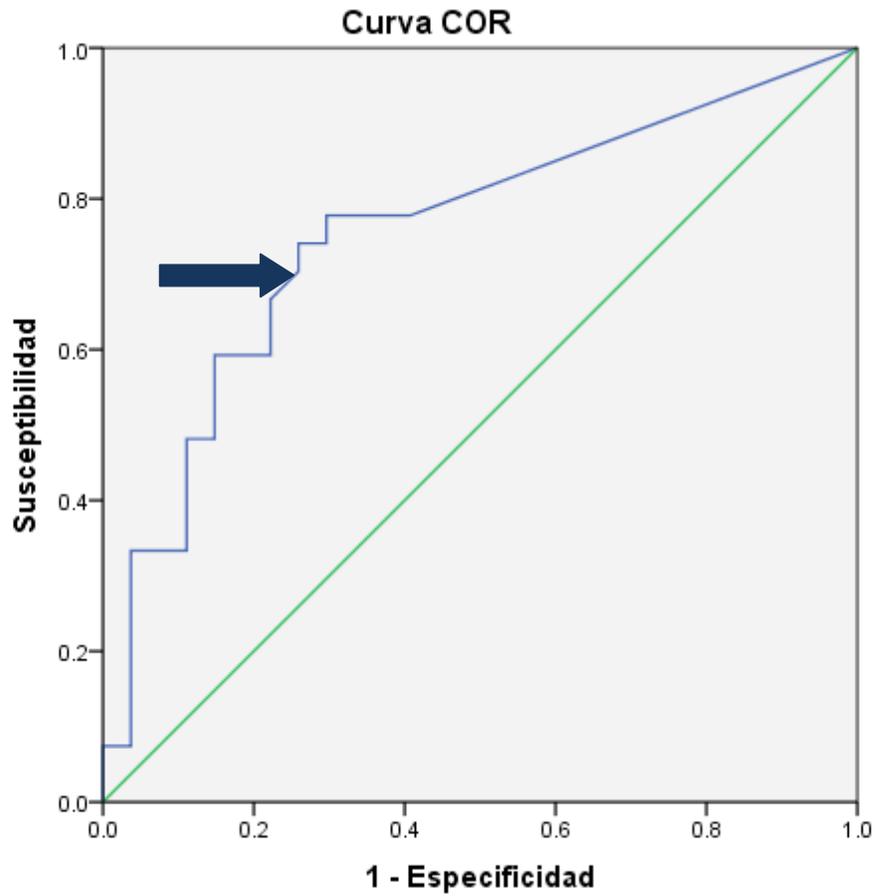


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Tabla 8. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PROCALCITONINA EN RNP EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA

PROCALCITONINA (ng/ml)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
0.6	60%	60%
2	43%	72%

**Figura 3. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PROCALCITONINA EN RNP
DESPUES DE LAS 72 HORAS DE VIDA**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Tabla 9. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PROCALCITONINA EN RNP
DESPUES DE 72 HORAS DE VIDA**

PROCALCITONINA (ng/ml)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
0.5	66%	77%
2	48%	85%

TABLA 10. PRINCIPALES MICROORGANISMOS RECUPERADOS EN NIÑOS PREMATUROS CON SEPSIS

ETIOLOGIA	PACIENTES (%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (40%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (25%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (20%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (10%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (5%)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Stocker M, Hop W, Rossum A: Neonatal Procalcitonin Intervention Study: Effect of Procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early-onset Sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatrics* 2010;10:1-8
2. Gladstone IM, Ehrenkranz EA, Edberg SC, Baltimore RS: A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:819-890.
3. Bizarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG: Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005, 116:595-602.
4. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN: Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006, 35:706-718.
5. Afroza S: Neonatal Sepsis - a global problem: an overview. *Mymensingh Med J* 2006;15:108-114.
6. Stoll BJ, Hansen NJ, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD: Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-2365.
7. Russell A, Sepsis neonatal. *Pediatrics and child health* 2010;21:265-270
8. Depani SJ, Ladhani S, Heath PT, et al. The contribution of infections to neonatal deaths in England and Wales. Abstract, European Society of Paediatric Infectious Diseases Annual General Meeting 2010.
9. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:188-92.
10. Wynn J, Wong H, Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010; 439-479.
11. Sepsis. Kumate J., Gutiérrez G., *Infectología clínica*. 2012 Editores Méndez. pp. 863-879
12. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N: How reliable is a negative blood culture result. Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007;119:891-6.

13. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86:396-404.
14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-18.
15. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R: Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
16. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL: Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992; 24:439-43.
17. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3296-3301.
18. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605-1608.
19. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF: Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:888-89.
20. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-54.
21. Steel DM, Whitehead AS: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15:81-88.
22. 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. *Int Care Med* 2001; 27:211-15.
23. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia JJ, Fernandez PJ: 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; 22:895-903.
24. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, ausina V: Use of quantitative and semi quantitative PCT measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:136-38.

25. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F368–70.
26. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37:747–62.
27. Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S: Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflugers Arch* 2000;440:R72-74.
28. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL: Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211-12.
29. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assuma M, Pacifico M: C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49:60-68.
30. Weinberg GA, Powel KR: Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Edited by: Remington JS, Klein JO. Philadelphia: WB Saunders; 2001:1327-1344.
31. Chiesa C., Panero A., et al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Neonates. *CID* 1998; 664-72.