



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**CORRELACION DE
PROCALCITONINASEMICUANTITATIVA VS CUANTITATIVA
PARA EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. ANA LAURA PIÑON GONZAGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. ENRIQUE SEGURA CERVANTES

PROFESOR ADJUNTO Y TUTOR DE TESIS:

DR. ENRIQUE SEGURA CERVANTES





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Rodrigo Ayala Yáñez
Director de Enseñanza



Dr. Enrique Segura Cervantes
Profesor Titular del Curso de Especialización en Infectología



Dr. Enrique Segura Cervantes
Director de Tesis



Agradecimientos

**A mis padres y hermanos que siempre están
conmigo, y**

a Dios que me da fortaleza.

1.ÍNDICE

1. ÍNDICE	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4. OBJETIVO	7
5. HIPOTESIS	7
6. MARCO TEORICO	8
7. METODOLOGIA	12
8. RESULTADOS	23
9. DISCUSIÓN	30
10. CONCLUSIONES	33
11. BIBLIOGRAFÍA	34

2. INTRODUCCIÓN.

Dentro de las causas de mortalidad infantil, las muertes neonatales representan el 40% siendo las principales causas las complicaciones en los recién nacidos pre término con un 14.1% (1,078,000), seguidas de las complicaciones intra parto con el 9.4% (717,000) y en tercer lugar encontramos a la sepsis o meningitis, con el 5.2% (393,000).⁽³⁾ La principal causas de mortalidad en el periodo perinatal en México entre 2000 – 2010, es la dificultad respiratoria con 4,011 defunciones, seguida de la sepsis bacteriana con 2,663 y en tercer lugar los trastornos relacionados con la corta duración de la gestación y con el bajo peso al nacer con 1,268.⁽⁸⁾

Las bacterias gram negativas se han convertido en la principal causa de sepsis temprana en los recién nacidos prematuros, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*^(1,9,19) y en poblaciones europeas y estadounidenses se encuentra el *Streptococcus* del Grupo B (SGB),^(10,16,21) entre otros microorganismos se han encontrado en recién nacidos pretérmino de peso menor de 1500 gramos infecciones relacionada a *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, en un bajo porcentaje.⁽⁶⁾

Dentro de los agentes involucrados en la sepsis tardía se encuentran *Staphylococcus* coagulasa negativa y *S. aureus*, encontrando una menor mortalidad asociada a estos y en menor proporción enterobacterias y hongos.⁽¹¹⁾

La frecuencia para la sepsis neonatal es variable y va de < 1 % a >35% de los recién nacidos vivos, en función de la edad gestacional y el área de cuidado neonatal donde se encuentren; de 1 - 5 neonatos con sepsis pueden progresar a choque séptico, manifestando inicialmente disfunción cardiovascular.⁽⁹⁾ Si la progresión de la infección no puede ser detenida, el daño a órganos y la muerte se vuelven más probables.⁽²⁶⁾

De lo anterior deriva la importancia de determinar la presencia de una infección durante los primeros días de vida, ya que marca la pauta de inicio antimicrobiano, ante

la fuerte sospecha de una infección en un recién nacido, que puede tener un desenlace fatal.

El diagnóstico de sepsis neonatal, sigue siendo un reto en la actualidad, dado que los criterios clínicos, no siempre se encuentran presentes y los hallazgos de laboratorio no son siempre contundentes. Es por esta causa que a lo largo de los años, se han diseñado pruebas, dirigidas a la medición de diversos reactantes de fase aguda, citocinas pro-inflamatorias, amplificación de secuencias del material genético bacteriano, para determinar la posibilidad de una infección, a pesar de no contar con un aislamiento bacteriológico.

Sin embargo, muchas de estas pruebas implican un costo elevado, capacitación especial para el personal de laboratorio o bien se encuentra aún en investigación.⁽¹⁾ Ante esta situación, es imprescindible contar con una prueba, rápida, sencilla y económica que apoye el diagnóstico de sepsis neonatal, disminuyendo el empleo de esquemas antimicrobianos empíricos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico temprano de sepsis neonatal sigue siendo un problema clínico importante en la actualidad; la procalcitonina (PCT) ha sido identificada como un biomarcador para la progresión de la sepsis severa y el choque séptico. ⁽²²⁾ Actualmente, contamos con dos pruebas para su detección una cuantitativa y una semicuantitativa, de estas la sensibilidad y especificidad para cada una de estas son: 60% y 80% de la cuantitativa ⁽²⁾ y 67% y 87% para la semicuantitativa. ⁽¹⁹⁾ Existen pocos estudios en donde se realice la comparación entre ambas pruebas, uno de estos estudios es de Kordek y Cols., encontraron que en ambos métodos se alcanzaban una concordancia general del 88%. ⁽¹³⁾

Debido a que las manifestaciones clínicas en los pacientes neonatales son inespecíficas es deseable contar con una prueba diagnóstica confiable, accesible y rápida que nos permita corroborar o descartar esta posibilidad diagnóstica para tratar adecuadamente a los recién nacidos, al parecer las características de la determinación semicuantitativa de PCT cumplen estas características.

4. OBJETIVO

Comparar las concentraciones de PCT, en suero de recién nacidos con sospecha de sepsis, mediante dos métodos distintos: Prueba semicuantitativa vs cuantitativa.

5. HIPOTESIS

La prueba semicuantitativa es similar o igual de útil para el diagnóstico de sepsis neonatal, que la prueba cuantitativa.

6. MARCO TEORICO

En el año de 1992, se sentaron las bases para las definiciones del espectro de sepsis en el adulto y en el 2001 se definieron criterios diagnósticos para la edad pediátrica, en 2002 en San Antonio, Texas, en los Estados Unidos de Norteamérica, fueron presentados y aceptados por la Paediatric Section of the Society of Critical Care Medicine, American College of Critical Care Medicine (ACCCM) y Section on Critical Care de la American Academy of Paediatrics. Definiendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), infección, sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica, adecuados a la edad pediátrica. ⁽⁷⁾

El concepto de SIRS fue propuesto por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine describe síntomas en adultos y posteriormente se hizo un reajuste para poder aplicarse a la edad pediátrica. Dado que la taquicardia y la taquipnea son síntomas frecuentes que se presentan en muchas enfermedades pediátricas, se incorpora a la definición de SIRS en niños la necesidad de que las alteraciones en la temperatura corporal y/o en el recuento leucocitario estén presentes. ⁽⁷⁾

Wong y Colaboradores, en 2010 sugieren en la adaptación de estos criterios para recién nacidos de pretérmino. Los criterios de SIRS en la biometría para los prematuros al conteo total de leucocitos incremento o aumento de acuerdo a la edad o > del 20% de las formas inmaduras de neutrófilos (bandas). O proteína C > 10mg/L. Y en los recién nacidos a término el aumento o disminución de los leucocitos de acuerdo a la edad (no secundaria o inducida por quimioterapia) o > 10% de neutrófilos inmaduros. ⁽²⁶⁾

El Hemocultivo es actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis. ⁽²³⁾ Sin embargo los cultivos están disponibles sólo después de 48 – 72 hrs. ⁽²³⁾ Si se encuentran negativos de 48–72 horas, el médico puede decidir si proporciona el

tratamiento continuo. En la era de resistencia a múltiples fármacos, se está obligado a evitar el uso innecesario de antibióticos. El tiempo de espera es de 72 horas, para considerarlos negativos, debido a esto se buscan pruebas más rápidas, eficaces y con costos que no sean tan elevados. ⁽²³⁾

Pammi Mohan en su meta-análisis (2011) Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis, concluye que los ensayos moleculares se pueden completar en menos de 12 horas y con una mejor sensibilidad, que los cultivos. Estos métodos se basan en la hibridación o amplificación del material genético bacteriano, sin embargo no proporcionan información sobre la susceptibilidad a los antibióticos. Los costos y la disponibilidad de los equipos, así como las habilidades técnicas del personal del laboratorio, son consideraciones que tendrán un impacto sobre la aplicabilidad de las técnicas moleculares para su uso clínico en la sepsis neonatal. ⁽²⁰⁾

La procalcitonina (PCT) también ha sido identificada como un biomarcador para la progresión de la sepsis grave y el choque séptico. La mayoría de las infecciones microbianas inducen un aumento en la expresión génica de CALC 1, lo que induce la liberación de precursores de la calcitonina de todos los tejidos y de todas las células. ⁽¹⁷⁾ Guardando una relación más estrecha con la gravedad de la infección, que la proteína C reactiva, lo que explica la elevación en las concentraciones de PCT durante la sepsis. ⁽¹⁴⁾

La procalcitonina es un propéptido de la hormona calcitonina, constituido de 116 aminoácidos, con un peso molecular de 14.5kDa (Kilodalton), desprovisto de actividad hormonal y de producción extratiroidea, se ha encontrado que es bajo en el suero de los seres humanos sanos, pero se encuentra elevada en personas que sufren infecciones graves, particularmente en la sepsis. ^(1,4) Fue descrita por primera vez en 1993, como un marcador específico de las infecciones bacterianas y fúngica. ^(1,5) La calcitonina tiene una vida media de 10 minutos; la PCT tiene una vida media mucho

más larga de 25-39 horas.⁽¹⁾ Verboon-Macioletck y colaboradores demostraron que las concentraciones circulantes de PCT aumentan rápidamente al inicio de una infección y que muestra normalización dentro de los 2-3 días de instalar un tratamiento efectivo.

(24)

Existen condiciones que pueden favorecer la elevación de la PCT, como son el nacimiento, la adaptación extrauterina y la colonización bacteriana intestinal estimulan una reacción de fase aguda con liberación de procalcitonina, por lo que en los recién nacidos normales las concentraciones de PCT llegan a valores pico a las 24 horas de vida (1,0-2,5ng/ml) alcanzando valores normales a las 72 horas.⁽¹⁾

Existen escasos estudios que comparen la sensibilidad y especificidad entre las pruebas semicuantitativa y cualitativa, Auriti y Colaboradores (2011) Proponen que el valor de corte para PCT cuantitativa sérica >2,4 ng/ml puede aumentar la precisión diagnóstica para sepsis antes de que los hemocultivos confirmen una infección nosocomial, en recién nacidos. Para este valor de corte describe una sensibilidad de 60% especificidad del 80%.⁽²⁾ En el caso de recién nacidos con peso muy bajo con valores de corte de más de 2.4 ng/ml describe una sensibilidad de 62% y una especificidad de 84%.⁽²⁾ Chiesa y Mino Abid refieren para valores de corte de 2ng/ml una sensibilidad y especificidad de 92.6%, 97.5% y 70%, 80% respectivamente.^(5,15) Kordek y Cols. compararon la procalcitonina semicuantitativa contra la cuantitativa, encontrando que en ambos métodos se alcanzaban una concordancia general del 88%.⁽¹³⁾

Existen condiciones bien estudiadas que elevan la PCT que no se asocian a infección, la más estudiada es la diabetes materna, la asfixia perinatal, estas inducen desviación significativa de los valores de procalcitonina, a las 48 horas de vida.⁽⁵⁾

El costo de la prueba de PCT-Q kit (semicuantitativa), es mencionado en el estudio de Naher, con un costo aproximado a 1800 Tk (taka), y se encuentra disponible en el medio privado ⁽¹⁸⁾ mientras en nuestro país tiene un costo estimado en 250 \$MNX.

Para poder realizar la medición de PCT, existen dos técnicas: Determinación a través de inmunocromatografía semi-cuantitativa y a través de ensayos automáticos por inmunofluorescencia cuantitativa.

Oshita, Kidero y colaboradores, mostraron una mayor diferencia en la sensibilidad de la PCT semicuantitativa entre infecciones respiratorias y otras infecciones de órganos, creen que esta asociación está dada por la presencia de bacterias gram positivas en infecciones respiratorias, ya que ocasionan una inflamación local, en comparación con las bacterias gram negativas que generan estados de choque por la presencia de endotoxinas. Comentan mayores ventajas en las pruebas semi-cuantitativas rápidas, ya que son de fácil uso y pueden emplearse en situaciones de urgencia, o bien en clínicas donde no se cuenta con equipos sofisticados. ⁽¹⁹⁾

7. METODOLOGIA

MATERIALES Y METODOS

Este estudio incluyó recién nacidos que se encontraban hospitalizados en la Unidad de cuidados Intensivos Neonatales y la Unidad de cuidados Intermedios, en quienes se tenía la sospecha de infección o presentaron factores de riesgo para esta, que contarán con ambas técnicas de determinación de PCT.

Se utilizó: Test inmunocromatográfico para la identificación de PCT (procalcitonina) en el suero humano. Usando la prueba semicuantitativa B.R.A.H.M.S PCT-Q y una prueba cuantitativa B.R.A.H.M.S PCTsensitive. KRYPTOR.

El Test semi-cuantitativo

B.R.A.H.M.S PCT-Q es un sistema de test con un tiempo de incubación de sólo 30 minutos que no depende de aparato alguno ni requiere calibración alguna.

En el test se utilizan anticuerpos monoclonales (trace) de anti-catacalcina de ratón conjugada con oro coloidal y anticuerpos policlonales (fase sólida) de anti-calcitonina de oveja.

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

Precisión y veracidad

Como método de test semicuantitativo, el B.R.A.H.M.S PCT-Q está estrechamente correlacionado con el B.R.A.H.M.S PCT LIA en cada uno de los sectores de concentración. Las posibles diferencias entre el B.R.A.H.M.S PCT-Q y B.R.A.H.M.S PCT LIA se deben a las desviaciones individuales de lectura, especialmente en la cercanía de las concentraciones de PCT simbolizadas por la banda de referencia.

Si la concentración de la PCT es $\geq 0,5$ ng/ml, el complejo sándwich queda visible como bandas rojizas. La intensidad del color de la banda es directamente proporcional a la concentración de PCT de la prueba y se asigna a las siguientes gamas de concentración de PCT con la ayuda de una tarjeta de referencia: < 0.5 ng/ml , > 0.5 ng/ml , > 2 ng/ml y > 10 ng/ml.

Interpretación de resultados:

PCT < 0.5 ng/ml: Los niveles de PCT inferiores a 0.5 ng/ml no necesariamente excluyen una infección ya que las infecciones localizadas (sin signos sistémicos) pueden estar relacionadas con estos bajos niveles.

PCT ≥ 0.5 y 2 ng/ml: Moderado riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa).

PCT ≥ 2 y 10 ng/ml: Alto riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis grave).

PCT ≥ 10 ng/ml: Alta probabilidad de una sepsis grave o de un choque séptico.

Test cuantitativo B.R.A.H.M.S PCTsensitive. KRYPTOR.

Es un kit diseñado para los ensayos automáticos por inmunofluorescencia de procalcitonina cuantitativa en muestras de suero humano o plasma con B.R.A.H.M.S PCT sensitive. KRYPTOR.

El principio de la medición de B.R.A.H.M.S PCTsensitive. KRYPTOR compact se basa en la tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), que mide la señal que es emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo.

La base de la tecnología TRACE es la transferencia de energía no radiante desde un donador (una estructura similar a una jaula con un europio en el centro (criptado) y aceptor (XL 665) cuando son parte de un inmunocomplejo y el solapamiento espectral entre la emisión y la absorción del aceptor, por una parte intensifican la señal fluorescente del citrato y por otra parte extienden la vida de la señal del aceptor, permitiendo la medición de fluorescencia retardada temporalmente.

Medición precisa de la concentración de analito: Cuando se excita la muestra con un láser de nitrógeno a 337nm, el donador (criptado) emite una señal fluorescente de vida larga en el intervalo de milisegundos a 620 nm, mientras que el aceptor (XL 665) genera una señal de vida corta en el intervalo de nanosegundos a 665 nm. Cuando los dos componentes se unen en un inmunocomplejo la amplificación de la señal del aceptor ocurre a 665 nm, de modo que se puede medir en segundos. Esta señal de vida larga es proporcional a la concentración del analito que se va a medir.

Interpretación de resultados:

<0.5 ng/mL. Bajo riesgo de progresión hacia infección sistémica severa.

>0.5 y < 2 ng/mL: Riesgo moderado de progresión hacia infección sistémica severa.

>2 y < 10 ng/mL: Riesgo alto de progresión hacia infección sistémica severa (sepsis severa)

>10 ng/mL: Importante respuesta inflamatoria sistémica, debida casi exclusivamente a sepsis bacteriana severa o choque séptico. Alta probabilidad de sepsis severa o choque séptico.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal de una prueba diagnóstica.

Población de estudio

Recién nacidos hospitalizados en las unidades de cuidado neonatal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), nacidos entre Enero del 2011 hasta Diciembre del 2012, que cumplan criterios de inclusión.

UNIVERSO

Todos los neonatos, nacidos en el INPer, que presentan sospecha clínica o factores de riesgo para desarrollo de sepsis neonatal, durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales, unidad de cuidados intermedios y el cunero de transición.

UNIDAD DE OBSERVACIÓN

Recién nacidos, hospitalizados en el INPer.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE / ESCALA DE MEDICION	NIVEL DE MEDICION	DEFINICION OPERACIONAL
SEXO Cualitativa nominal.	Femenino / Masculino.	Se evaluara de acuerdo a las características de los genitales externos y se clasificara en femenino, masculino e indiferenciado.

<p>EDAD GESTACIONAL</p> <p>Cuantitativa continua</p>	<p>Semanas de gestación.</p>	<p>Edad comprendida desde la concepción hasta el nacimiento, expresada en semanas de gestación a partir de la fecha de última menstruación.</p> <p>Termino: A partir de 37 semanas de gestación o más.</p> <p>Pre término: Menos de 37 semanas de gestación hasta.</p> <p>Postérmino: A partir de 42 semanas de gestación o más.</p>
<p>SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SIRS)</p> <p>Nominal cualitativa</p>	<p>Presente / Ausente.</p>	<p>Se considera SIRS cuando presenta al menos dos de los siguientes cinco criterios: alteraciones en la temperatura (fiebre o Hipotermia), alteraciones de frecuencia cardiaca (taquicardia), alteraciones de la frecuencia respiratoria (taquipnea), alteraciones en la presión arterial (hipotensión), alteraciones en la biometría hemática (leucocitosis o neutropenia en recién nacidos de pretérmino, o presencia de bandas 20%, leucocitosis o leucopenia en recién nacidos de termino bandas 10%), de los</p>

		cuales la temperatura o bien el recuento leucocitario deben ser anormales, como criterio absoluto. (6,26)
SEPSIS	Presente / Ausente	Sepsis, se define como sospecha o confirmación de proceso infeccioso asociado SIRS. Debe tenerse en cuenta que se considera infección cuando este ha sido comprobada por algún método de laboratorio, ya sea directo o indirecto (hemocultivo, PCR >10mg/L, PCT) (6,26)
Nominal cualitativa.		
FIEBRE	Presente / Ausente.	Temperatura central mayor de 38.5°C. La temperatura debe ser medida a nivel rectal, oral o por catéter central. El registro a nivel timpánico o axilar no es suficientemente seguro. La fiebre puede ser debida a sobre abrigo en lactantes pequeños. Ante la sospecha, debe desabrigarse al paciente y luego de 15-30 minutos, cuantificar.(26)
Cualitativa nominal		
HIPOTERMIA	Presente / Ausente	Temperatura central menor de 36 °C. La hipotermia indica infección severa, sobre todo en lactantes. (5) La temperatura debe ser medida a nivel

Cualitativa nominal.		rectal, oral o por catéter central. El registro a nivel timpánico o axilar no es suficientemente seguro. (26)
LEUCOCITOSIS Cualitativa nominal.	Presente / Ausente	Recién nacido 0- 1 semana de vida más de 34,000 leucocitos por mm³. (6,26) A partir de 1 semana de vida hasta 1 mes, más de 19,500 leucocitos por mm³. (6,26) A partir de 1 mes de vida hasta 1 año, más de 17,500 leucocitos por mm³. (6,26)
LEUCOPENIA Cualitativa nominal	Presente / Ausente.	Recién nacido de 0 a 1 semana de vida, leucocitos por debajo 5,000 mm³. (6,26) A partir de 1 semana de vida hasta 1 mes, leucocitos por debajo 5,000 mm³. (6,26) A partir de 1 mes de vida hasta 1 año, leucocitos por debajo 5,000 mm³. (6,26)
	Presente /	Recién nacido de 0 a 1 semana de vida, taquicardia más de 180 latidos por

<p>TAQUICARDIA</p> <p>Cualitativa nominal</p>	<p>Ausente.</p>	<p>minuto. (6,26)</p> <p>A partir de 1 semana de vida hasta 1 mes, taquicardia más de 180 latidos por minuto. (6,26)</p> <p>A partir de 1 mes de vida hasta 1 año, taquicardia más de 180 latidos por minuto. (6,26)</p>
<p>BRADICARDIA</p> <p>Cualitativa nominal</p>	<p>Presente / Ausente.</p>	<p>Recién nacido de 0 a 1 semana de vida, menos de 100 latidos por minuto.(6,26)</p> <p>A partir de 1 semana de vida hasta 1 mes, menos de 100 latidos por minuto.(6,11,26)</p> <p>A partir de 1 mes de vida hasta 1 año, menos de 90 latidos por minuto. (6,26)</p>
<p>TAQUIPNEA</p> <p>Cualitativa nominal</p>	<p>Presente / Ausente</p>	<p>Recién nacido de 0 a 1 semana de vida, más de 50 respiraciones por minuto. (6,26)</p> <p>A partir de 1 semana de vida hasta 1 mes, más de 40 respiraciones por minuto. (6, 26)</p> <p>A partir de 1 mes de vida hasta 1 año,</p>

		más de 34 respiraciones por minuto. (6,26)
HIPO TENS IÓN Cualitativa nominal.	Presente / Ausente.	Recién nacido de 0 a 1 semana de vida, presión sanguínea sistólica menor de 65 mm Hg.(6,26) A partir de 1 semana de vida hasta 1 mes, presión sanguínea sistólica menor de 75 mm Hg. (6,26) A partir de 1 mes de vida hasta 1 año, presión sanguínea sistólica menor de 100 mm Hg.(6,26)
PRUEBA SEMICUANTITATIVA, PARA LA DETERMINACIÓN DE PCT Cualitativa Ordinal	ng/mL	Prueba cuantitativa con resultado >0.5 ng/mL de procalcitonina Alta probabilidad de una sepsis severa o de un choque séptico. (6,26)
PRUEBA CUANTITATIVA, PARA		Prueba cuantitativa con resultado > 0.5 ng/mL de procalcitonina Alta

DETERMINACIÓN DE PCT	DE	ng/mL	probabilidad de una sepsis severa o de un choque séptico. (6,26)
Cualitativa ordinal.			

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Recién nacidos en el INPer de Enero 2011 a Diciembre 2012.
2. Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal o con factores de riesgo para sepsis.
3. Recién nacidos con determinaciones de PCT, mediante prueba cuantitativa y semicuantitativa.
4. Recién nacidos hospitalizados en Unidad de cuidados intensivos neonatales y cuidados intermedios con sospecha de sepsis.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Recién nacidos hijos de madres diabéticas.
2. Recién nacidos con malformaciones congénitas graves.
3. Recién nacidos con asfixia perinatal.

INSTRUMENTOS Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Las pruebas se realizaron como parte del proceso del estudio para neonatos con sospecha y o factores de riesgo para desarrollar sepsis. Las características clínicas, y factores de riesgo de los pacientes fueron obtenidas del expediente clínico.

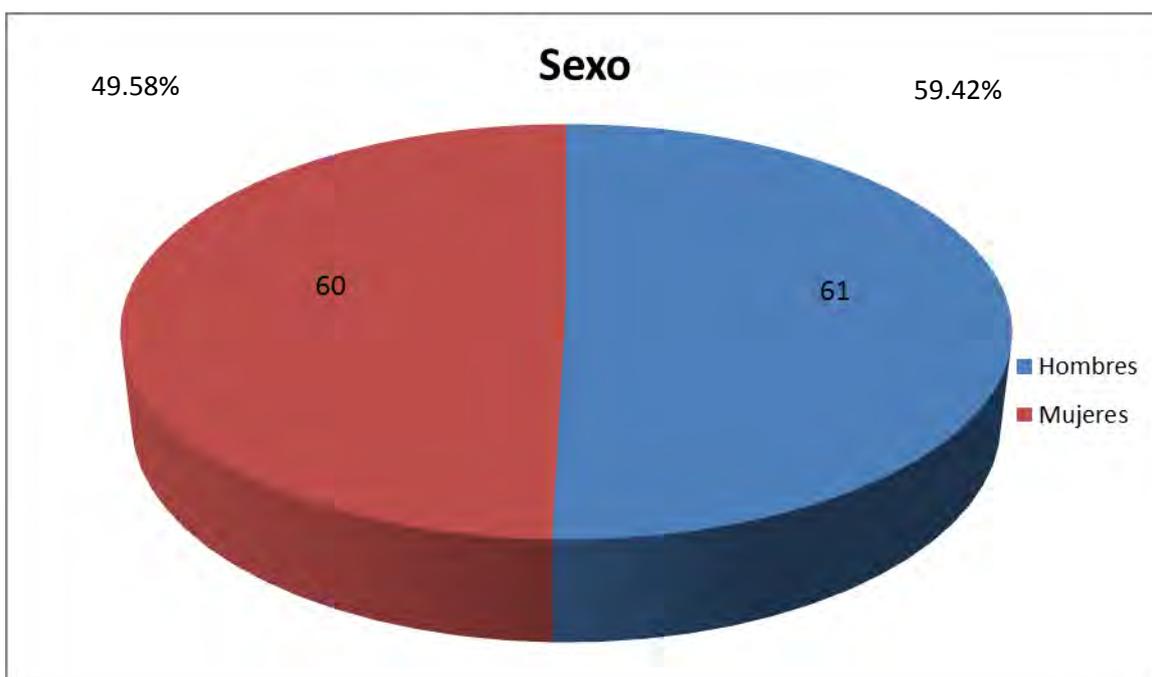
La información se capturo en una base de datos con el programa SPSS 20. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 20.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

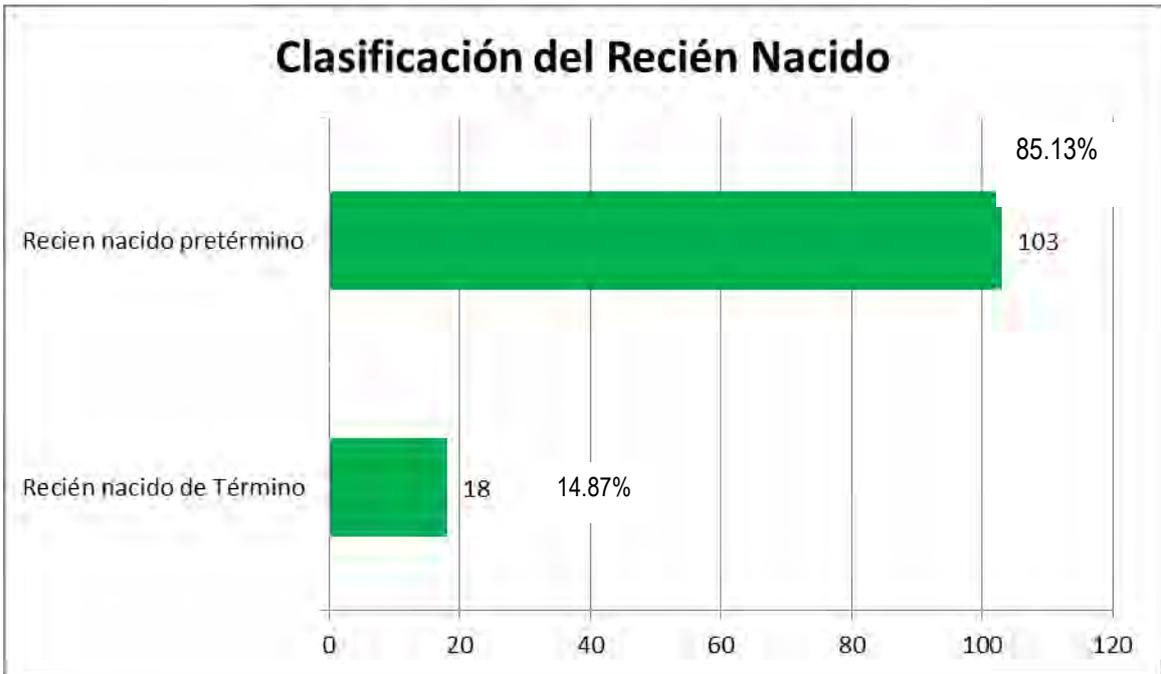
Es un estudio clasificado de riesgo mínimo, por ser un estudio de no intervención según el artículo número 17, título segundo, capítulo 1, Ley General de Salud. Las pruebas se realizan como parte del proceso de estudio de los neonatos con sospecha y/o factores de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas.

8. RESULTADOS

Se incluyeron 228 pacientes con diagnóstico de sepsis o factores de riesgo para sepsis, de los cuales 121 cumplían los requisitos de selección para ser considerados en este estudio, de la cual el 61 (50,42%) corresponde a hombres y 60 (49,58%) a mujeres. A lo largo de las siguientes tablas y gráficas se presentan las características demográficas de la población estudiada.



Grafica1. Distribución del sexo, en neonatos con sepsis y medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



Grafica 2. Clasificación del recién Nacido en neonatos con sepsis y medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



Grafica 3. Tipo se sepsis manifestada en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.

A continuación, se presentan las características demográficas de la población estudiada.

Tabla 1. Características Demográficas de la población en neonatos con mediciones de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.

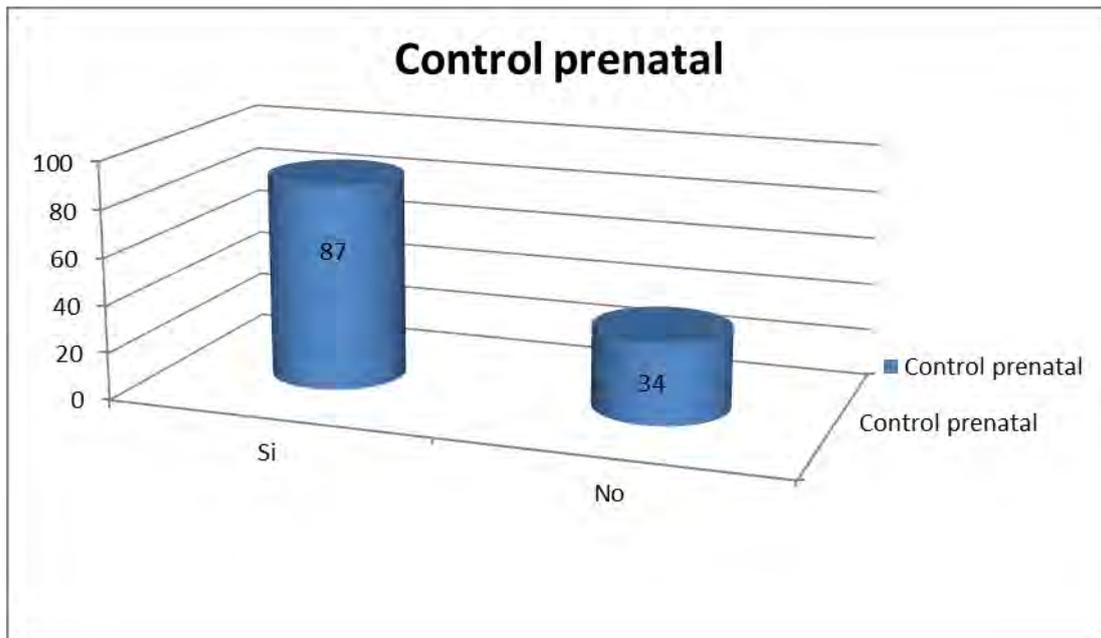
VARIABLE	Peso	Talla	Perímetro cefálico	Apgar 1´.	Apgar 5´.	Edad gestacional	DEIH
DE	1718.8 ± 745	40.6 ± 5.6	29.5 ± 29.3	6.6 ± 1.8	8.4 ± 0.9	33.34 ± 3.6	36.9 ±31.9

n=121, DE: Desviación Estándar, DEIH: Días de estancia intrahospitalaria.

Tabla 2. Características Demográficas de las madres de neonatos con mediciones de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.

VARIABLE	Edad Materna	Núm. Gesta	Núm. parto	Núm. Abortos	Núm. cesáreas
DE	28.74 ± 7.6	2.25 ± 1.8	0.50 ± 1.0	0.47 ± 1.4	0.94 ± 0.7

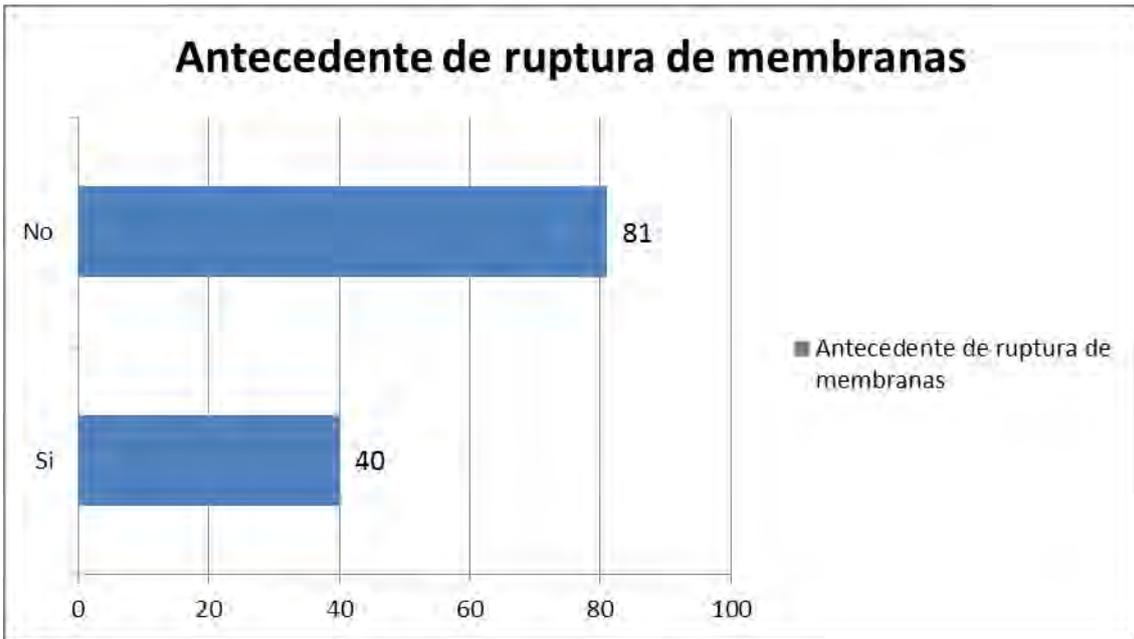
DE: Desviación Estándar, Núm: Número.



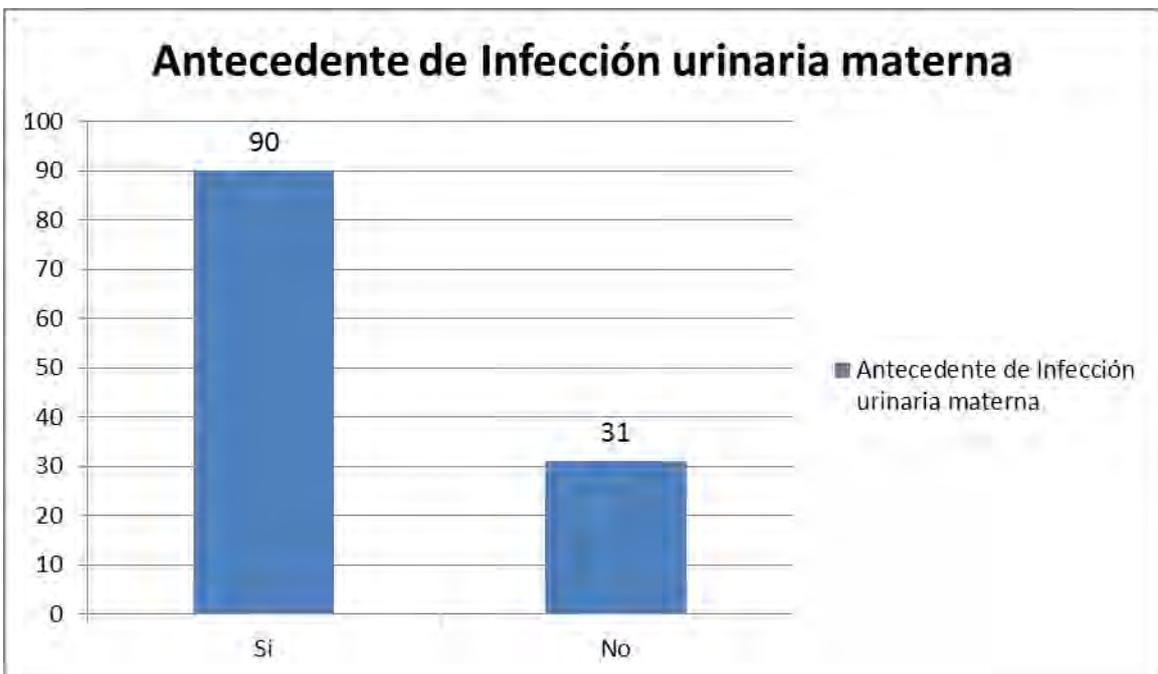
Grafica 4. Control prenatal en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



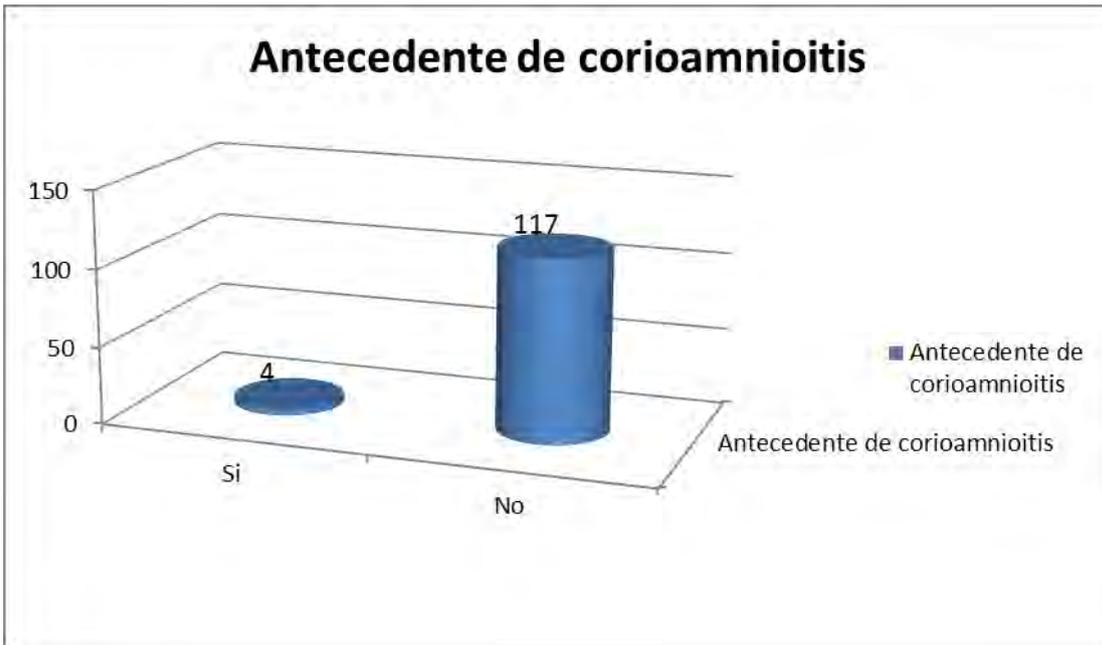
Grafica 5. Tipo de embarazo en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



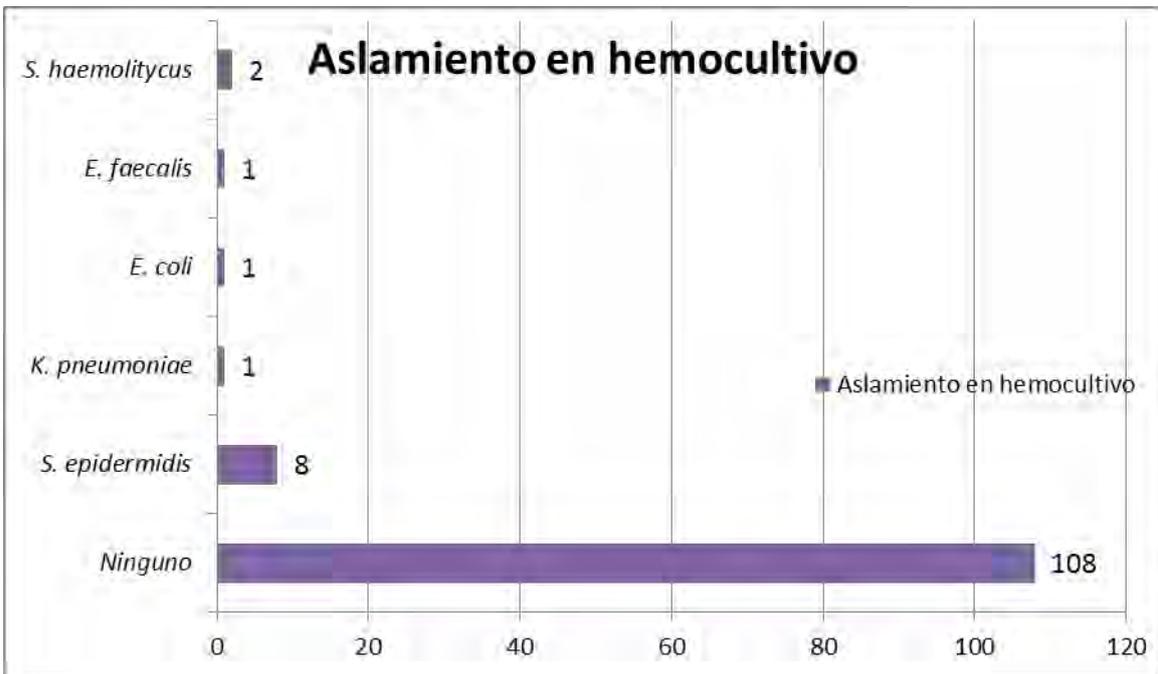
Grafica 6. Antecedente de ruptura de membranas en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



Grafica 7. Antecedente de infección urinaria materna en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



Gráfica 8. Antecedente de corioamnioitis en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.



Gráfica 9. Aislamientos en hemocultivos en los neonatos con medición de PCT semicuantitativa y cuantitativa, en el INPer de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.

La concordancia global para niveles de 0.5 ng/mL cuantitativa y cualitativa es de 80.99%. Con índice de kappa de 0.59, y un IC 95% 0.41- 0.77

Tabla 3. Sensibilidad y Especificidad para valores de corte para procalcitonina 0.5ng/mL. n=121

PRUEBA n=121	PROCALCITONINA	PROCALCITONINA
	SEMICUANTITATIVA ≥ 0.5 ng/mL	CUANTITATIVA ≤ 0.5 ng/mL
SENSIBILIDAD	65.79% IC 95% 48.65-80.35%	74.67% IC 95% 63.3 – 84.0%
ESPECIFICIDAD	51.43% IC 95% 39.17- 63.56%	55.74% IC 95% 46.67 – 64.72%
VPP	42.37% IC 95% 29.61 – 55.93%	50.91% IC 95% 41.20 – 60.57%
VPN	73.47% IC 95% 58.92 – 85.04%	78.16% IC 95% 68.01 – 86.31%
RVP	1.35 IC 95% 0.97-1.89	1.69 IC 95% 1.33 – 2.14
RVN	0.67 IC 95% 0.40 – 1.09	0.45 IC 95% 0.30- 0.69

La concordancia global para niveles de 2 ng/mL cuantitativa y cualitativa es de 83.47%. Con índice de kappa de 0.65, y un IC 95% 0.48 - 0.83

Tabla 4. Sensibilidad y Especificidad para valores de corte para procalcitonina 2 ng/mL.

PRUEBA n=121	PROCALCITONINA	PROCALCITONINA
	SEMICUANTITATIVA ≥ 2 ng/mL	CUANTITATIVA ≤ 2 ng/mL
SENSIBILIDAD	42.11% IC 95% 26.32-59.17%	50.67% IC 95 % 38.8-62.41%
ESPECIFICIDAD	81.43% IC 95% 70.33- 89.72%	65.57% IC 95% 56.43-73.94%
VPP	55.17% IC 95% 35.70-73.54%	47.50% IC 95% 36.21-58.98%
VPN	72.15% C 95% 60.93-81.65%	68.38% IC 95% 59.13- 76.66%
RVP	2.27 IC 95% 1.22- 4.20	1.47 IC 95% 1.06-2.95
RVN	0.71 95% CI 0.53-0.95	0.75 95% CI 0.58-0.98

9. DISCUSION

La población incluyó a 121 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de estos la población se reparte con 61 (50.42%) de hombres y 60 mujeres (45.58%). De los que corresponden a recién nacidos de término 18 (14.87%) y 103 (85.13%) a recién nacidos pretérmino. De la población seleccionada se encontró que 84 (69.42%) corresponde a sepsis temprana y 37(30.58 %) a sepsis tardía. En las tablas 1 y 2 se encuentran las características generales de la población.

Kordek y Cols. (2006) compararon la procalcitonina semicuantitativa contra la cuantitativa empleando diferentes valores de corte en neonatos, comparando 302 resultados de PCT en 151 muestras de sangre venosa, durante los primeros 7 días de vida, encontraron que en ambos métodos alcanzaban una concordancia general del 88% que es un resultado satisfactorio.⁽¹³⁾ En nuestro caso, el muestreo incluyó a 121 pacientes en las cuales la concordancia para niveles de 0,5 ng/ml fue del 80.99%, y para 2 ng/mL fue de 83.47%, que comparativamente con lo descrito por Kordek es discretamente baja, pero se mantiene por arriba del 80%.⁽¹³⁾

Para excluir la concordancia por azar empleamos el índice de Kappa, en nuestro estudio las mediciones para 0.5 ng/mL obtenemos la concordancia a 0.60, con un IC 95% de 0.41- 0.77, lo que se interpreta como grado de acuerdo bueno. Para 2 ng/mL obtenemos una concordancia a 0.65, un IC 95% 0.48 - 0.83, dejando este último resultado como muy bueno, notamos que para ambas mediciones el índice de Kappa difiere poco entre ambas mediciones.

Tabla 5. Rendimiento de la procalcitonina semicuantitativa para valores de 0.5ng/mL, para el diagnóstico de sepsis neonatal

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Naher (2011)	65%	90%	96.3%	39.1%
Oshita (2010)	67.8%	80.4%	87.4%	55.6%
Kordek (2006)	95%	50%	85%	76%
Segura & Piñón (2014)	65%	51%	42%	73%

Como muestra la tabla 3, la sensibilidad que obtuvimos en nuestras pruebas es muy similar a lo descrito por otros autores ^(13, 18, 19) para valores de 0.5 ng/mL

Tabla 6. Rendimiento de la procalcitonina semicuantitativa para valores de 2ng/mL, para el diagnóstico de sepsis neonatal

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Kordek (2006)	99%	21%	92%	68%
Oshita (2010)	46%	92%	91%	42%
Segura & Piñón(2014)	42%	81%	55%	72%

En la tabla 6, podemos comparar nuestros resultados para valores de 2 ng/mL de procalcitonina, encontramos mayor similitud a los resultados descrito por Oshita y Cols. ^(13,19) en ambas situaciones se escapa el 50% de posibilidades para detectar pacientes con sepsis.

En la prueba cuantitativa utilizando un valor de corte de 0.5 ng/mL, disminuye la sensibilidad y la especificidad incrementa, en ambas pruebas (2 ng/mL) hay un aumento en la especificidad. Entonces, al incrementar el valor de corte de PCT para hacer diagnostico favorece la especificidad, es decir un aumento en la posibilidad para

reconocer los casos sanos y se disminuye la sensibilidad a menos del 50% en ambas pruebas, es decir se escapan casos de paciente enfermos, finalmente concluimos que la disminución del valor de corte para hacer diagnóstico, incrementa la sensibilidad pero reduce la especificidad de forma importante (Tabla 4).

Con respecto a la razón de verosimilitud positiva para el valor de PCT semicuantitativa mayor de 0.5ng/mL es de 1.35, es decir que la probabilidad de un resultado positivo es aproximadamente de 1.5 veces mayor en los enfermos que en los no enfermos, sin embargo en el caso de la PCT cuantitativa la razón de verosimilitud positiva es de 1.69 y la verosimilitud negativa es de 0.45, confiriendo de esta manera mayor probabilidad para la detección de enfermos.

Entre las desventajas de la medición semicuantitativa se encuentran la interpretación de la prueba rápida, ya que se basa en la visualización de las bandas en la tarjeta y la determinación de la medición aproximada, como lo comenta Khoshdel y cols; ⁽¹²⁾ esto podría conducir a error, si no se tiene la experiencia necesaria.

10. CONCLUSIONES

La sensibilidad y especificidad para procalcitonina mediante prueba semicuantitativa en recién nacidos con sepsis es de 65% y 51%, respectivamente, para un valor de corte de más o igual a 0.5ng/mL. Y para el corte de más o igual a 2 ng/mL la sensibilidad 42% y la especificidad de 81%. Que son muy similares a los valores obtenidos en estudio de Naher y Oshita ^(18,19)

En el caso de la prueba cuantitativa la sensibilidad y especificidad para 0.5ng/mL o más 74% y 55% y para el valor de 2ng/mL 50% y 65%, discretamente más bajas que los valores referidos por Chiesa y Minoo Adib. ^(5,15)

Los nuevos biomarcadores empleados para diagnóstico de sepsis en los neonatos, sin duda marcan una nueva pauta para el apoyo diagnóstico, sin embargo la mayoría requieren de equipo sofisticado, capacitación especializada del personal y costos elevados para su manutención. Existen muchas limitaciones para su uso en instituciones de segundo nivel, por lo que al contar con una prueba rápida que ofrezca resultados similares abre una posibilidad de contar con una herramienta útil que ayude a optimizar el uso de antibióticos.

Los resultados actuales sugieren que la determinación semicuantitativa de PCT, es una prueba útil para detectar sepsis, en los neonatos cuando no se tiene acceso a los equipos de medición cuantitativa.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Athhan F, Akagunduz B, Genel F, Bak M, Can D. Procalcitonin: A marker of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.*2002;48:10-14.
2. Auriti, Cinzia, et.al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*2012;97:F368-F370.
3. Black Robert E. et.al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000.*Lancet.*2012;379:2151–61.
4. Bustos Raúl y Heriberto Araneda C. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacido de muy bajo peso de nacimiento. *Rev Chilena Infectología.* 2012;29:511-516.
5. Chiesa,Claudio et.al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Neonates. *Clin Infect Dis.*1998;26:664-72.
6. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR,et al The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.*2008;198:43.e1–43e5
7. Goldstein Brahm, et. al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics:*pediatric Crit care Med.*2005;1: 2-8
8. Fernandez Canton S. et. al. Principal causes of childhood mortality in Mexico: recent trends.*Bol Med Hosp Infant Mex.*2012;69:144-148
9. Haque KN. Defining common infections in children and neonates. *J Hosp Infect.*2007;65(Suppl2):110–4.

10. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat N. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics*.2002;110:690–695
11. Jean-Baptiste, Naomi, et. al. Coagulase-negative Staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:679-686)
12. Khoshdel A, Mahmoudzadeh M, Kheiri S, Imani R, Shahabi G, Saedi E, Taheri E, Motamedi R. Sensitivity and specificity of procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Pathol*.2008;3:203-207
13. Kordek, Agnieszka. et.al. Reliability of semiquantitative determination of procalcitonin serum concentrations in neonates. *Diagnostic Microbiology and Inf Dis*.2006;56:31-34
14. Luzzani, Aldo, et. al. Comparison of procalcitonina and C-reactive protein as marker of sepsis. *Lippicott Williams&Wilkins. Crit Care Med*.2003;6:1737-1741.
15. Mino Adib, et.al. Procalcitonin: A reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Irán Basic. Med Sci*.2012;2:777-782.
16. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis*.2003;3:201–213
17. Muller Beat, et. al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I gene in Multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin Endocrinol Metab*.2001;86:396–404
18. Naher BS. et.al. Role of serum procalcitonin ND c- Reactive Protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Bangladesh Med Res Counc Bull*.2011;37:40-46.

19. Oshita Hidero et.al. Semi-quantitative procalcitonin test for the diagnosis of bacterial infection: Clinical use and experience in Japan. *J Microbiol Immunol Infect.*2010;43:222-27
20. Pammi Mohan. et. al. Molecular assay in the diagnosis of neonatal sepsis: A systematic review and Meta-analysis.*pediatrics.*2011;128:e973-e985
21. Puopolo Karen M et. al. Epidemiology of Neonatal early. *Neoreviews.*2008;12:e571-e579
22. Rivers Emmanuel. et. al. Improving Outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care.*2008;23:S1-S47
23. Stoker Martín,. Et.al. Neonatal Procalcitonin intervention Study (NeoPInS): Effect of procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early-onset Sepsis: A multicenter randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatrics.*2010;10:89;1-8.
24. Verboon-Macielek MA, Thijsen SF, Hemels MA, et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res* 2006;59:457–61
25. Vouloumanou Evridiki K. et.al. Serum porcalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*2011;747-762
26. Wong Hector R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.*2010;37:439–479