



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**UTILIDAD DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMPARADO CON EL
HEMOCULTIVO COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN SEPSIS NEONATAL
TARDÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO NEONATÓLOGO

Que presenta:

Dra. Victoria Josefina Ríos Vargas

Director de tesis:

Dra. Bertha Alicia Sandoval Pérez

Asesor metodológico:

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Guadalajara, Jalisco; Octubre de 2018



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:

TESISTA

Dra. Victoria Josefina Ríos Vargas

Médico residente de Neonatología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3318951591. Correo electrónico: vicky2189@hotmail.com

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Bertha Alicia Sandoval Pérez

Médico Neonatólogo adscrita al servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3314504101. Correo electrónico: bsandov@live.com.mx

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Juan Carlos Barrera de León

Médico Neonatólogo, Doctor en Ciencias, director de educación e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3336683000. Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Utilidad del volumen plaquetario medio comparado con el hemocultivo como prueba diagnóstica en sepsis neonatal tardía.

Justificación: Las infecciones representan la principal causa de muerte en el periodo neonatal. En los países en vías de desarrollo, la sepsis es responsable del 30-50% del total de muertes en los recién nacidos. En nuestra unidad en 2016 se reportó una tasa de infecciones asociadas a la atención en salud de 40.9494 x 1000 días de estancia intrahospitalaria. El estándar de oro en el diagnóstico de sepsis neonatal es la presencia de un cultivo positivo, sin embargo es necesario esperar un mínimo de 2 a 7 días después de su toma para conocer los resultados lo cual si fuese considerado el único parámetro diagnóstico conllevaría un retraso en el inicio de la terapia antibiótica y con ello un incremento de la mortalidad. Es de suma importancia el desarrollo de pruebas diagnósticas que permitan de manera temprana poder realizar con certeza el diagnóstico de sepsis neonatal, con la finalidad de brindar un tratamiento oportuno y mejorar la sobrevivencia de nuestros recién nacidos limitando además las secuelas derivadas del mismo proceso, por lo cual la realización de este estudio es de gran relevancia.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la utilidad del volumen plaquetario medio comparado con el hemocultivo como prueba diagnóstica en sepsis neonatal tardía?

Hipótesis: El volumen plaquetario medio tiene una utilidad diagnóstica del 50% en base a su sensibilidad como prueba diagnóstica comparado con el hemocultivo en sepsis neonatal tardía.

Objetivo general: Determinar la utilidad del volumen plaquetario medio comparado con el hemocultivo como prueba diagnóstica en sepsis neonatal tardía.

Objetivos específicos

1.- Describir las características socio-demográficas de los recién nacidos con sepsis neonatal tardía hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

- 2.- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del volumen plaquetario medio como prueba diagnóstica de sepsis neonatal tardía.
- 3.-Evaluar el punto de corte óptimo del volumen plaquetario medio de acuerdo a la curva ROC para diagnóstico de sepsis neonatal tardía.
- 4.-Determinar la exactitud del volumen plaquetario medio como prueba diagnóstica de sepsis neonatal tardía, así como la razón de probabilidad y el índice de Youden.
- 5.-Analizar la diferencia en el comportamiento del volumen plaquetario medio en recién nacidos con sepsis que presenten trombocitopenia y trombocitosis
- 6.-Determinar los patógenos más comúnmente relacionados al desarrollo de sepsis neonatal tardía en los pacientes hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Material y métodos: Tipo de estudio: Estudio transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica.

Temporalidad: Del 10 de abril de 2018 al 15 de junio de 2018.

Universo de estudio: Recién nacidos con sepsis neonatal tardía hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente (HP CMNO). **Grupo de estudio:** Grupo con sepsis: Recién nacidos con sepsis neonatal tardía confirmada por hemocultivo hospitalizados en la UTIN del HP CMNO. Grupo sin sepsis: Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal con hemocultivo negativo hospitalizados en la UTIN del HP CMNO. **Tamaño de la muestra:** 70 pacientes por grupo en base a la fórmula para calcular una proporción. **Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión: a) Grupo con sepsis: Desarrollo de cuadro clínico de sepsis después de 3 días de vida extrauterina, recién nacidos con sepsis neonatal tardía confirmada por hemocultivo positivo, determinación de volumen plaquetario medio al inicio de la sospecha clínica. b) Grupo sin sepsis: Desarrollo de cuadro clínico de sepsis después de 3 días de vida extrauterina, recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal tardía con hemocultivo negativo, determinación de

volumen plaquetario medio al inicio de la sospecha clínica. **Criterios de no inclusión:** Recién nacidos con sepsis clínica que no se haya tomado hemocultivo o volumen plaquetario medio, recién nacidos con sepsis clínica con menos de 3 días de vida extrauterina, antecedente de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a otra causa (cirugía dentro de los 7 días previos), antecedente de exanguinotransfusión y enfermedades hematológicas (anemia hemolítica), recién nacidos que estén completando o hayan terminado esquema antibiótico una semana previa al inicio del nuevo cuadro de sepsis, antecedente de transfusión de concentrados plaquetarios una semana previa. **Criterios de eliminación:** Crecimiento de dos o más patógenos en el hemocultivo, no contar con el volumen plaquetario medio en la citometría hemática inicial.

Variable dependiente: Sepsis neonatal tardía **Independiente:** Volumen plaquetario medio. **Intervinientes:** Edad, género, semanas de gestación, peso al nacimiento, peso al momento del diagnóstico, días de estancia intrahospitalaria; presencia de accesos vasculares, tipo y días de estancia al momento del diagnóstico; alimentación enteral, uso de nutrición parenteral; tipo de soporte ventilatorio y días de uso; uso de antagonistas de los receptores de histamina e inhibidores de la bomba de protones; intervenciones quirúrgicas; uso de diálisis peritoneal; patógeno aislado en hemocultivo.

Desarrollo del estudio: Se identificó a los recién nacidos con datos clínicos de sepsis y se les tomó volumen plaquetario medio y hemocultivo de acuerdo a la normativa del hospital. Se revisaron los expedientes de los neonatos incluidos en el estudio. Se vaciaron los datos en una hoja de recolección y se realizó el análisis de datos.

Análisis estadístico: Para la descripción de las características generales se utilizaron frecuencias y porcentajes. El análisis descriptivo de datos cuantitativos se realizó con medianas y rangos dado que las curvas de distribución tuvieron una distribución asimétrica. El análisis inferencial de las variables categóricas se realizó a través de prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis inferencial de las variables cuantitativas se realizó a través de prueba t de Student o U de Mann-Whitney. Se determinaron la exactitud de la prueba, curvas ROC,

sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, índice de Youden y razones de probabilidad. Para variables cuantitativas se determinaron los intervalos de confianza al 95%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 21.0. Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos: El proyecto fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad en que se realizó el estudio. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasificó como un estudio con riesgo mínimo. Se solicitó consentimiento informado a los familiares previa toma de la muestra. Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

Recursos humanos, físicos y financieros: La UTIN del HP CMNO cuenta con neonatólogos capacitados para la atención del recién nacido con sepsis, así como los insumos requeridos para su diagnóstico y tratamiento. El laboratorio cuenta con el equipo adecuado para la realización de los estudios requeridos. El estudio fue financiado por la tesista. Experiencia del grupo: Se cuenta con subespecialistas expertos en este tipo de pacientes. La directora de tesis cuenta con especialidad en neonatología y es adscrita a la unidad donde se llevó a cabo el estudio. El asesor metodológico cuenta con doctorado en Ciencias y ha dirigido tesis de especialidad y subespecialidad.

ÍNDICE

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES.....	2
RESUMEN ESTRUCTURADO	3
ÍNDICE	7
ABREVIATURAS.....	8
MARCO TEORICO.....	9
ANTECEDENTES	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
JUSTIFICACIÓN.....	23
HIPÓTESIS	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:.....	29
DESARROLLO DEL ESTUDIO:.....	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	33
ASPECTOS ÉTICOS:.....	37
RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS:	38
RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES.....	58
BIBLIOGRAFÍA.....	59
CRONOGRAMA DE TRABAJO:.....	61
ANEXO 1:	62
ANEXO 2:	65

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
CPAP	Presión positiva continua en las vía aerea	GBS	Streptococcus del grupo
HP CMNO	Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente	Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucinas	INF	Interferon
LR	Razón de probabilidad	MD-2	Factor de diferenciación mieloide
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad	PCR	Proteina C reactiva
ROC	Receptor de la curva del operador	SDG	Semanas de edad de gestación
TCR	Receptor de células T	Th	Celulas T de ayuda
TLR	Receptores tipo Toll	UTIN	Unidad de Terapia Intensiva Neonatal
VNNI	Ventilación nasal no invasiva	VPM	Volumen plaquetario medio

MARCO TEORICO

Sepsis neonatal

Concepto

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteremia en el periodo neonatal¹, es decir, los primeros 28 días de vida para un recién nacido a término y hasta 4 semanas posteriores a la fecha esperada de parto en un bebe prematuro. Esta se clasifica como temprana o tardía en base a su momento de aparición:²

- *Sepsis neonatal temprana*: Es aquella que tiene su aparición en las primeras 48-72 horas de vida. Algunos la definen como aquella menor a 7 días.²
- *Sepsis neonatal tardía*: Es más frecuentemente definida como aquella infección que ocurre posterior a las 72 hrs de vida.²

Epidemiología

La incidencia de sepsis neonatal en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos, datos que contrastan con lo encontrado en literatura internacional en donde se señalan tasas de 1-5 casos por cada 1000 nacidos vivos.¹

Los procesos infecciosos constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad en el recién nacido³. La mortalidad por sepsis neonatal reportada por algunos autores es de 20-30% y puede llegar hasta un 90% cuando se presentan complicaciones y factores de riesgo relacionados con el recién nacido. Se ha observado que la mortalidad aumenta hasta en un 33% de neonatos con pesos entre 750 y 1000 gramos⁴.

Factores de riesgo

La mayor parte de los episodios de sepsis ocurren en recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas de gestación) y aquellos con bajo peso al nacimiento (menor a 2500 gms), encontrando un riesgo inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso.² Otros factores intrínsecos incluyen la inmunodeficiencia relativa del neonato, el compromiso de la puerta de entrada de patógenos potenciales (como función inmadura de la barrera dérmica y el tracto gastrointestinal), la flora endógena o la colonización de los recién nacidos. Existen algunas anomalías congénitas del tracto gastrointestinal que favorecen el desarrollo de sepsis neonatal como la enfermedad de Hirschsprung, la atresia intestinal, la malrotación intestinal, los defectos de la pared anterior de abdomen y el íleo meconial.⁵

Los factores de riesgo extrínsecos para desarrollo de sepsis neonatal tardía incluyen la propia estancia en una unidad de cuidados intensivos neonatales, procedimientos invasivos como accesos vasculares, infusión de nutrición parenteral, inicio tardío de alimentación enteral en especial en aquellos casos donde no se administra leche materna, intubación endotraqueal y soporte ventilatorio, procedimientos quirúrgicos, diálisis peritoneal, uso de antagonistas de los receptores de histamina 2 y exposición a antibióticos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas de tercera generación) y antibióticos prenatales.^{2,5}

Etiología

Los agentes involucrados en la etiología de la sepsis neonatal son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo del estudio¹. En países industrializados como Estados Unidos y Reino Unido se ha reportado a los gérmenes gram positivos como los principales patógenos asociados a sepsis neonatal tardía,² mientras que en países en desarrollo los gram negativos constituyen la causa más frecuente.¹ En el estudio realizado por Lemus y cols en la unidad de neonatología del hospital de pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente los principales microorganismos aislados en neonatos con sepsis tardía fueron los cocos gram positivos, entre los que destaca *S. epidermidis* (tabla 1).³

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes en la sepsis neonatal tardía	
Cocos gram positivos (68.5%)	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> (37.1%) 	
Bacilos gram negativos (25.7%)	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Serratia marcescens</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella oxytoca</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterobacter cloacae</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	
Levaduras (5.7%)	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida parapsilosis</i> 	

Lemus VM, Villaseñor SA, Arriaga DJ. Parámetros clínicos y de laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial. Gac Méd Méx 2008; 144(5).

Fisiopatología

La vulnerabilidad de la población de recién nacidos, especialmente el grupo de los prematuros extremos se debe a múltiples deficiencias inmunológicas. Tanto la inmunidad innata como la adquirida son deficientes en el recién nacido. En las células presentadoras de antígenos se produce daño en la producción de citocinas polarizantes como la interleucina 12 y el interferon gama. En contraste con los adultos, los neonatos muestran respuesta lenta, corta y disminuida de células B, de tal forma que los neonatos dependen de la función inmune innata y de los anticuerpos circulantes maternos que les transfieren durante el tercer trimestre de la gestación, por lo cual éstos últimos son deficientes en el recién nacido pretérmino. Además tienen fragilidad dérmica, disminución de los componentes del complemento, opsonización, diapédesis, quimiotaxis y fagocitosis limitada, disminución en la expresión de algunas proteínas y péptidos antimicrobianos, así como disminución en la producción de interferon tipo I y daño cuantitativo y cualitativo en neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los neonatos también son deficientes en la función de folículos esplénicos que se encargan de filtrar la

sangre y remover patógenos. En general, todas estas deficiencias convierten al recién nacido pretérmino en presa fácil y extremadamente susceptible de invasión microbiana puesto que el acoplamiento de los sistemas inmunológicos innato y adquirido es esencial para lograr una respuesta inmune adecuada⁵.

Las células T inmaduras se acoplan a través de su receptor de células T (TCR por sus siglas en inglés, T cell receptor) al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés major protein hystocompatibility complex) que estimula la formación de células T maduras CD4+ de ayuda o MHC II, que estimula la formación de células T maduras CD8+ citotóxicas.⁵

Las células de la respuesta inmune innata, como las células dendríticas, tienen receptores de reconocimiento de patógenos. Estos receptores también se encuentran en el plasma como proteínas humorales, en la membrana celular o en el citoplasma. Su función es censar y responder a estructuras moleculares de diversos microorganismos. Estas moléculas asociadas a patógenos se unen a diversos receptores de reconocimiento cuya estructura contiene manosa para los gram positivos y lipopolisacáridos para los gram negativos. Estos receptores corresponden a la familia de los Toll like receptores (TLR por sus siglas en inglés, Toll Like Receptor).⁵

Estos receptores TLR liberan mediadores que estimulan la inmunidad adaptativa, las células T citotóxicas y de ayuda, y las células B para la liberación de anticuerpos. Por ejemplo, los componentes de los microorganismos como los lipopolisacáridos al unirse con los TLR-4 o TLR-2 producirán citocinas (interleucinas, IL) IL-18, IL-12 que instruyen a las células T nativas para que produzcan linfocitos Th1 (Th por sus siglas en inglés. T cell helper o células T de ayuda) para que éstos liberen interferón gama (INF- γ). La IL-4 actúa en la diferenciación a las células Th2, que liberan IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y que actúan como citocinas efectoras.⁵

La liberación de mediadores interviene directamente en la inmunidad adaptativa a través de las células T y las células B que producirán eliminación de los organismos patógenos y participarán en la eliminación de los organismos patógenos y en la adquisición de la memoria inmunológica. Sin embargo, estos mediadores también originan el síndrome de respuesta inflamatoria inespecífica en el huésped.⁵

Manifestaciones clínicas

La historia y el examen físico son la piedra angular en la práctica clínica, sin embargo, algunas manifestaciones clínicas en neonatos no son un indicador fiable de la enfermedad pues muchos de los primeros signos de infección pueden encontrarse asociados a otras comorbilidades o ser muy sutiles.⁶ Sin embargo, pese a ello, el curso clínico puede progresar rápidamente y empeorar llevando a la muerte al neonato.⁵

La presencia de taquipnea, apnea y otros datos de dificultad respiratoria constituyen los signos de infección más frecuentes. Sin embargo, un recién nacido puede simplemente dejar de alimentarse o dormir excesivamente. En casos graves, pueden presentarse datos de choque, acidosis metabólica e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.²

A la exploración física se puede encontrar eritema, petequias, piel reticulada, datos de dificultad respiratoria, fiebre, taquicardia, bradicardia, datos de pobre perfusión, dolor abdominal, disminución de ruidos peristálticos, llanto agudo y convulsiones, entre otros.²

Diagnóstico:

El "gold standard" para establecer el diagnóstico de sepsis es la presencia de un cultivo positivo. Sin embargo, múltiples factores, incluyendo los pequeños volúmenes de sangre obtenidos de los neonatos, la presencia de bacteremia intermitente y la exposición materna antenatal a antibióticos pueden ocasionar falsos negativos, reportándose que incluso un 75% de los pacientes presentarán

un cultivo negativo.⁶ Lo cual aunado a la pobre sensibilidad de los hallazgos clínicos para realizar un diagnóstico de certeza, obligan a realizar una correlación entre la sintomatología del paciente y los marcadores de laboratorio.⁴ Entre estos últimos se encuentran:

Citometría hemática:

- Alteraciones plaquetarias:

Las plaquetas aparecen en la circulación fetal a las 5 semanas de gestación derivadas de los megacariocitos localizados en el hígado fetal. Al momento del nacimiento, este órgano deja de ser el sitio principal para la formación de células sanguíneas y las células madre hematopoyéticas colonizan la médula ósea.⁷

La determinación del conteo plaquetario y el volumen plaquetario medio es fundamental para evaluar la función plaquetaria. Los valores normales de referencia en recién nacidos prematuros y a término continúan en debate (ver tabla 2).^{7,8}

Tabla 2. Valores normales de plaquetas por edad	
Edad	Plaquetas (10³/ml)
26-30 semanas de gestación	254 (180-327)
28 semanas	275
32 semanas	290
Al término (cordón)	290
1-3 días	192
2 semanas	252
1 mes	252
2 meses	252

Tomado de: Tschudy MM, Arcara KM. Manual Harriet Lane de pediatría. 19a ed. España: Elsevier, 2013.

El volumen plaquetario medio presenta un valor medio de 8.5 micrones en los primeros 3 días de vida, y se incrementa hasta alcanzar un pico de 9.5 en las primeras 2 semanas de vida. Luego retorna gradualmente a 8.5.⁹

Se han descrito alteraciones tanto en el número como en el tamaño de las plaquetas durante el proceso séptico. Entre estas se encuentran:

- *Trombocitopenia:*

Se define como trombocitopenia a un número de plaquetas por debajo de 150000/ul. Se clasifica como leve cuando está entre 100 000/ul y 150 000/ul, moderada cuando está entre 50 000/ul y <100 000/ul y severa cuando llega a niveles por debajo de 50 000/ul.⁹ Frecuentemente se presenta en procesos sépticos asociados a bacterias gram negativas o infecciones fúngicas.⁷ Teniendo una sensibilidad de 69% y especificidad de 60% como predictor directo de sepsis neonatal tardía.³

El mecanismo fisiopatológico que explica la trombocitopenia en la sepsis, es el consumo de las mismas de manera secundaria a que las plaquetas expresan de manera constitutiva varios receptores intra y extracelulares que se han asociado con funciones inmunitarias innatas: inmunoglobulinas (Ig), citocinas, quimiocinas y receptores de reconocimiento de patrones.⁷

La existencia de receptores tipo toll en las plaquetas (TLR) tales como TLR-1, TLR-2, TLR-4 y TLR-9, son capaces de captar diferentes organismos como protozoos, bacterias, hongos y virus. Los lipopolisacaridos son uno de los mediadores inflamatorios localizados en la pared de las bacterias gram negativas que son ligadas por los receptores TLR4, CD14 y el factor de diferenciación mieloide (MD-2)⁷. Se ha publicado que los lipopolisacaridos inducen agregación plaquetaria, degranulación, interacción con células endoteliales o modulación de la respuesta de colágeno y trombina, de igual manera se ha sugerido que los lipopolisacaridos activan a los neutrofilos ocasionando de esta forma su consumo en los procesos sépticos por este tipo de microorganismos.⁷

Así mismo, se ha reportado que las plaquetas exhiben propiedades antimicrobianas después de haber detectado un agente infeccioso, entre estas se encuentran: a) internalización de patógenos a través de un fagosoma, b) relación interna y externa de "microbicidas", c) agregación con el fin de separar al patógeno y atenuar su crecimiento, d) destrucción de las células infectadas por mediadores solubles. En respuesta a la detección del patógeno o del estímulo inflamatorio, las plaquetas facilitan la eliminación del patógeno a través de la producción de moléculas como anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo o lipoperoxidos.⁷

- *Volumen plaquetario medio:*

El volumen plaquetario medio es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia. Constituye un indicador de la activación plaquetaria. Las plaquetas grandes son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las pequeñas y tienen alto potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A2 y B2 por unidad/volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. El volumen plaquetario medio tiene asociación con las concentraciones de trombopoyetina e interleucina-6, citocinas que regulan la ploidia de los megacariocitos y el número de plaquetas.¹⁰

Bajo circunstancias normales existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas. Por tal razón, la masa plaquetaria total, producto del volumen plaquetario medio y la cuenta plaquetaria ("plaquetocrito") está estrechamente regulada. Cuando hay una disminución de la cuenta plaquetaria, la trombopoyetina estimula los megacariocitos de la médula ósea y sus núcleos se vuelven lobulados, con un contenido alto de ADN (mayor ploidía). Los megacariocitos estimulados producen grandes plaquetas. Por consiguiente se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio alto en trombocitopenia destructiva cuando coexiste la estimulación de megacariocitos.¹⁰ Así pues, se ha demostrado que los pacientes con sepsis presentan un incremento de los valores del volumen plaquetario medio como resultado de la rápida producción de plaquetas y/o el incremento de la destrucción de las plaquetas.¹¹

- Alteraciones en la fórmula blanca

El conteo total de leucocitos tiene una sensibilidad del 0.1-23% y una especificidad del 80-99% para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía, sin embargo es necesario correlacionar los valores con las horas de vida del recién nacido. El conteo de neutrofilos tiene una sensibilidad de 2.4-5% y una especificidad del 34-98%.⁶ También es importante valorar las formas inmaduras conocidas como bandas, las cuales pueden aparecer en respuesta a la infección, para ello es importante obtener el rango neutrofilos inmaduros y neutrofilos totales (rango I:T). El valor máximo normal es 0.16 durante las primeras 24 hrs, 0.14 a las 48 hrs , 0.13 a las 60 hrs de vida y posterior al quinto día de 0.12 hasta el mes de edad. Este índice tiene una sensibilidad del 33-54% y una especificidad de 62-100%.²

Reactantes de fase aguda:

- Proteína C reactiva:

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda producido por el hígado.

Aumenta dentro de las primeras 6 a 10 horas de iniciado el proceso infeccioso teniendo un pico máximo a los 2 o 3 días, tiene una sensibilidad del 29-94% y una especificidad de 78-100% para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía.⁶

- Procalcitonina:

La procalcitonina es una pro-hormona de 116 aminoácidos, producida fisiológicamente por las células C tiroideas como precursor de la calcitonina, una proteína de fase aguda secretada por varios tejidos en respuesta a diversos estímulos endógenos y exógenos tales como citocinas y lipopolisacáridos, la cual actúa como un factor quimiotáctico sobre los monocitos.¹²

En los neonatos sanos, los valores plasmáticos de procalcitonina aumentan gradualmente después del nacimiento, alcanzando sus valores máximos después de las 24 hrs de edad (media de 1.5-2.5 ng/ml, rango de 0.1-20 ng/ml) y

disminuyen a valores normales (<0.5 ng/ml) a las 48-72 hrs de vida. Varios estudios en niños y en neonatos después de las 72 hrs de vida, demostraron que los valores de procalcitonina inferiores a 0.5 ng/ml son normales, mientras que los aumentos de 0.5 a 2 ng/ml parecen estar relacionados con procesos inflamatorios infecciosos y no infecciosos, por su parte el incremento por arriba de 2-2.5 ng/ml se relaciona con infecciones sistémicas bacterianas o fúngicas.¹²

Se ha demostrado que la procalcitonina sérica se eleva en las primeras 4 horas de iniciada la infección y alcanza concentraciones séricas máximas a las 18-24 hrs, tiene una sensibilidad de 7-100% y una especificidad de 35-99% para el diagnóstico de sepsis.⁶

- Amiloide sérico A:

Es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado y regulado por citocinas proinflamatorias (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa) el cual se encuentra involucrado en la quimiotaxis, inmunomodulación y regeneración tisular. Se ha descrito como un marcador de sepsis neonatal con una sensibilidad para el diagnóstico de 23-75% y una especificidad de 44-93%.⁶

Citocinas y quimiocinas:

Los niveles de citocinas se alteran rápidamente durante la sepsis neonatal, entre estas se encuentran la IL-6, IL-1 β (especificidad de 71% y sensibilidad de 27%), IL-8 y factor de necrosis tumoral beta (TNF- β).¹³

Diagnóstico molecular:

- Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa es utilizada para la detección de secuencias de DNA de bacterias gram positivas y gram negativas,² con una sensibilidad de 67% y un valor predictivo negativo del 75%.⁶ Constituyendo un

método rápido de diagnóstico de bacteriemia, sin embargo no se encuentra disponible en todos los departamentos de microbiología.²

Uso conjunto de estudios

El análisis de diversos parámetros de laboratorio asociados de manera significativa con sepsis neonatal tardía mostraron que un bajo recuento plaquetario en conjunto con una prueba de *buffy coat* positiva y PCR anormal (OR=5.1, IC 95%=1.7-15.6) tuvieron el más alto valor de predicción para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía.³

Existen otros sistemas de puntaje relacionados con cambios en los parámetros hematológicos, como el propuesto por Rodwell et al en 1988, que incluye leucopenia, definida como conteo leucocitario menor de 5 000 mm³, leucocitosis, definida como cuenta leucocitaria superior a 21 000 mm³, trombocitopenia, definida como conteo plaquetario menor de 150 000 mm³, neutrófilos absolutos menores de 1750 mm³, relación de neutrófilos inmaduros/totales superior a 0.30 y cambios degenerativos en los polimorfonucleares (vacuolización, granulaciones tóxicas y cuerpos de Dohle) a los cuales se les otorga un puntaje acumulativo, si el puntaje es ≤ 2 se considera como poca probabilidad de sepsis, de 3 a 4 como sepsis posible y ≥ 5 como sepsis o infección muy probable. El puntaje mínimo que puede ser obtenido es 0 y el máximo es 8 (ver tabla 3).¹⁴

Tabla 3. Sistema de puntaje hematológico		
Criterio	Anormalidad	Puntaje
Conteo total de leucocitos	$\leq 5000/\text{ul}$	1
	$\geq 25\ 000/\text{ul}$ al nacimiento ó	1
	$\geq 30\ 000/\text{ul}$ a las 12-24 hrs de vida ó	
	$\geq 21\ 000/\text{ul}$ de los 2 días de vida en adelante ó	
Conteo total de polimorfonucleares	1800 a 5400/ul	0
	Sin polimorfonucleares maduros	2
	Incremento/decremento	1

Conteo de polimorfonucleares inmaduros	600	0
	Incrementados	1
Rango inmaduros: total de polimorfonucleares	0.12	0
	Incrementado	1
Inmaduros: rango de polimorfonucleares	≤0.3	0
	≥0.3	1
Cambios degenerativos en polimorfonucleares	Granulaciones tóxicas/ vacuolas citoplasmáticas	1
Conteo de plaquetas	≤150 000/ul	1

Tomado de: Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan NC. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. Journal of clinical neonatology 2013; 2(1).

Tratamiento.

En general, podemos dividir el tratamiento de la sepsis neonatal en:

a) Estabilización inmediata del paciente:

El tratamiento inmediato del paciente con sepsis neonatal incluye asegurar una vía aérea permeable, que permita una oxigenación óptima para los tejidos, el mantenimiento de la circulación para lograr una perfusión adecuada, el control térmico y la función renal.⁵

b) Tratamiento antibiótico:

El inicio de tratamiento empírico para sepsis neonatal tardía dependerá del ecosistema que predomine en cada unidad de cuidados intensivos. Dado, que uno de los patógenos más frecuentemente identificados es el *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativo, y dado que usualmente es resistente a oxacilina, el tratamiento de elección es la vancomicina la cual debe combinarse con amikacina para ampliar la cobertura a gram negativos y en caso de sospecha de infección por hongos iniciar manejo con anfotericina.⁵

La antibioticoterapia deberá reajustarse de acuerdo a los resultados del antibiograma resultante del aislamiento del germen específico a través de cultivos

o detenerse después de 36-48 hrs si los cultivos son negativos y el bebe se encuentra asintomático. Mientras que si el recién nacido persiste con mal estado general o persistencia de alteraciones laboratoriales como trombocitopenia y/o neutropenia, PCR o procalcitonina positivas aunado a hemocultivos positivos se deberá considerar realizar cambio en la dosificación de los antibióticos, cambiar el régimen de los mismos o retirar los catéteres que pudiesen ser el foco de infección.²

La duración del tratamiento será variable dependiendo del sitio de infección, microorganismo y tratamiento administrado. Por ejemplo, en el caso de una neumonía con imágenes radiográficas concordantes pero hemocultivos negativos, un curso de 5 días podría ser apropiado mientras que para aquellos recién nacidos con osteomielitis u endocarditis el tratamiento puede conllevar semanas.²

c) Tratamiento del choque:

El objetivo principal del tratamiento del choque es mantener la presión de perfusión por arriba del punto crítico para obtener un flujo adecuado a los órganos vitales. La reposición de líquidos en los neonatos con hipovolemia es primordial, recomendándose el uso de cargas de cristaloides a 10 ml/kg en caso necesario. En caso de neonatos normovolémicos o en aquellos que son refractarios a la reposición hídrica, el siguiente paso es el uso de aminas vasoactivas.⁵

ANTECEDENTES

La relevancia del volumen plaquetario medio como un factor predictor en la sepsis neonatal es un tema que ha cobrado auge durante los últimos años. En 2012, Oncel y colaboradores condujeron un estudio prospectivo de casos y controles en donde se incluyeron 100 recién nacidos con sepsis neonatal que fueron divididos en un grupo con sepsis comprobada (N= 35) y sepsis definida clínicamente (N=65) los cuales se compararon con un grupo control de 50 recién nacidos sanos. A todos los niños se les tomaron marcadores para sepsis tales como citometría hemática, proteína C reactiva, interleucina-6 y volumen plaquetario medio. En este

estudio se corroboró que el volumen plaquetario medio era significativamente mayor en recién nacidos con sepsis comparado con el grupo control ($p = 0.001$) y que tanto los niveles de PCR como el volumen plaquetario medio fue significativamente mayor en el grupo con sepsis comprobada que en el definido clínicamente ($p= 0.003$ y $p=0.007$ respectivamente). Siendo el primer estudio que demuestra una diferencia significativa entre el volumen plaquetario medio de pacientes con sepsis (comprobada o clínica) y controles sanos.¹⁵

Posterior al trabajo de Oncel se han desarrollado varios estudios que han permitido corroborar la importancia del volumen plaquetario como un indicador de sepsis, entre estos destaca el estudio realizado por Aydin y cols. en 2014, en donde se incluyeron 146 recién nacidos con sepsis neonatal divididos en un grupo con sepsis diagnosticada clínicamente ($N =64$) y otro con sepsis corroborada ($N= 82$) los cuales se compararon con un grupo de 142 recién nacidos sanos. Encontrando niveles más altos de volumen plaquetario medio en el grupo de recién nacidos con sepsis clínica (10.6 ± 1.1 fl) y recién nacidos con sepsis corroborada (10.4 ± 0.9 fl) en comparación con el grupo control (9.2 ± 1.2 fl) ($p=0.001$), sin encontrar diferencia entre los grupos con sepsis. Los valores de PCR, VPM y ácido úrico que se encontraron en el área bajo la curva fueron 0.92 ($p=0.001$), 0.76 ($p=0.001$) y 0.28 ($p=0.001$) respectivamente. Los valores de corte para el diagnóstico para PCR y VPM fueron 9.5 mg/dl y 10.4 fL. La sensibilidad y especificidad del VPM en recién nacidos con sepsis fue 54% y 82% respectivamente. Mientras que cuando se combinaron con PCR la sensibilidad y la especificidad incrementaron a 89% y 79% respectivamente. En base a lo anterior se concluyó que el uso combinado de PCR y VPM debería ser considerado en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal¹¹.

De igual manera en 2017, Shalaby y cols. realizaron un estudio de casos y controles en donde se incluyeron 80 recién nacidos que se dividieron en 3 grupos: grupo A ($N= 22$) con sepsis clínica, grupo B ($N=18$) sepsis corroborada y grupo C ($N=40$) recién nacidos sanos. Se encontró que los recién nacidos con sepsis

mostraron niveles significativamente más altos de VPM ($p=0.001$). Se utilizó la curva de ROC para la detección del mejor punto de corte de VPM en casos de sepsis neonatal la cual mostro un área bajo la curva de 0.629, con un corte para el VPM de 10.2 fl con una sensibilidad de 71%, especificidad de 63%, valor predictivo positivo de 74%, valor predictivo negativo de 59% y una precisión diagnóstica de 68%. Encontrándose además una correlación estadísticamente positiva para el VPM, la cuenta leucocitaria y la PCR. Demostrando que el volumen plaquetario medio aumenta significativamente en neonatos con sepsis, por lo que constituye en marcador útil en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.¹⁶

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad del volumen plaquetario medio comparado con el hemocultivo como prueba diagnóstica en sepsis neonatal tardía?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

La morbilidad y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales están influidas en forma directa por los procesos infecciosos, especialmente en el grupo de recién nacidos pretérmino.⁵

En la actualidad, las infecciones representan la principal causa de muerte en el periodo neonatal. En los países en vías de desarrollo, la sepsis neonatal es responsable del 30-50% del total de muertes en los recién nacidos⁵ llegando incluso hasta un 90% cuando se presentan complicaciones y factores de riesgo relacionados con el recién nacido.⁴

La Organización Mundial de la Salud informa que cada año fallecen en el mundo cuatro millones de recién nacidos: 75% durante la primera semana de vida y 25-45% en el primer día de vida.⁵

En nuestra unidad en 2016 se reportaron un total de 221 casos de infecciones asociadas a la atención en salud, lo que corresponde a una tasa de 40.9494 x 1000 días de estancia intrahospitalaria.

Trascendencia

El estándar de oro en el diagnóstico de sepsis neonatal es la presencia de un cultivo positivo, sin embargo es necesario esperar un mínimo de 2 a 7 días después de su toma para conocer los resultados⁵ lo cual si fuese considerado el único parámetro diagnóstico conllevaría un retraso en el inicio temprano de la terapia antibiótica y con ello un incremento de la mortalidad. Por otro lado, el sobre diagnóstico de infecciones neonatales en base a las manifestaciones clínicas y paraclínicas con baja sensibilidad, resultan en un uso inapropiado de antibióticos los cuales incrementan el riesgo de resistencia a la terapia antimicrobiana.¹³

Así pues, es de suma importancia el desarrollo de pruebas diagnósticas que permitan de manera temprana poder realizar con certeza el diagnóstico de sepsis neonatal, con la finalidad de brindar un tratamiento oportuno y mejorar la sobrevivencia de nuestros recién nacidos limitando además las secuelas derivadas del mismo proceso infeccioso.

Factibilidad

La Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente constituye un centro de referencia a nivel nacional de neonatos con múltiples comorbilidades, reportándose durante el año 2016 un total de 497 ingresos.

Debido a lo anterior, la unidad cuenta con personal médico calificado para la atención del recién nacido, así como los insumos requeridos para su tratamiento. Nuestro laboratorio cuenta con equipo moderno y adecuado para la realización de los estudios de laboratorio y cultivos requeridos para el abordaje oportuno de cada uno de nuestros pacientes, por lo que este estudio fue factible.

Vulnerabilidad

- No se establecerán relaciones causales entre las variables

HIPÓTESIS

Alterna: El volumen plaquetario medio tiene utilidad diagnóstica del 50% en base a su sensibilidad como prueba diagnóstica comparado con el hemocultivo en sepsis neonatal tardía.

Nula: El volumen plaquetario medio no tiene una utilidad diagnóstica del 50% en base a su sensibilidad como prueba diagnóstica comparado con el hemocultivo en sepsis neonatal tardía.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del volumen plaquetario medio comparado con el hemocultivo como prueba diagnóstica en sepsis neonatal tardía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Describir las características socio-demográficas de los recién nacidos con sepsis neonatal tardía hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.
- 2.- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del volumen plaquetario medio como prueba diagnóstica de sepsis neonatal tardía.
- 3.-Evaluar el punto de corte Óptimo del volumen plaquetario medio de acuerdo a la curva ROC (por sus siglas en inglés, *Receiving operator curve*) para diagnóstico de sepsis neonatal tardía.
- 4.-Determinar la exactitud del volumen plaquetario medio como prueba diagnóstica de sepsis neonatal tardía, así como la razón de probabilidad y el índice de Youden.

5.-Analizar la diferencia en el comportamiento del volumen plaquetario medio en recién nacidos con sepsis que presenten trombocitopenia y aquellos con trombocitosis.

6.-Determinar los patógenos más comúnmente relacionados al desarrollo de sepsis neonatal tardía en los pacientes hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica

Temporalidad: Del 10 de abril de 2018 al 15 de junio de 2018.

Universo de estudio: Recién nacidos con sepsis neonatal tardía hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Grupo de estudio:

Grupo con sepsis: Recién nacidos con sepsis neonatal tardía confirmada por hemocultivo hospitalizados en la Unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Grupo sin sepsis: Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal con hemocultivo negativo hospitalizados en la Unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Tamaño de la muestra:

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para calcular una proporción:

$$n = \frac{4 (Z \alpha)^2 (p)(q)}{(IC)^2}$$

Fórmula para cálculo de muestra para pruebas diagnósticas: considerando la sensibilidad del estudio de Aydin BM¹¹.

n = Total de sujetos a estudiar

$Z\alpha$ = desviación normal estandarizada para el nivel de significancia estadística establecida

p = proporción esperada (valor de especificidad del 82% referida para un volumen plaquetario medio de 10.4 fl como punto de corte)¹¹.

$q = 1 - p$

IC^2 = Amplitud máxima permitida del intervalo de confianza que consideramos está el verdadero valor de la sensibilidad esperada.

Valores:

$Z\alpha = 1.96$

$p = 82\% (0.82)$

$q = 1 - p (1 - 0.82) = 0.18$

$IC^2 = 0.3$

$$n = \frac{4 (Z\alpha)^2 (p)(q)}{(IC)^2}$$

$$n = \frac{4 (1.96)^2 (0.82)(0.18)}{0.02^2}$$

$$n = \frac{4 (3.84)2(0.15)}{0.04}$$

$$n = \frac{(15.36) (0.15)}{0.04}$$

$$n = \frac{2.30}{0.04}$$

$n = 57$ Pacientes por grupo. Se agregó el 20% por las pérdidas. Dio un total de 70 pacientes por grupo.

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión

Grupo con sepsis:

- Desarrollo de cuadro clínico de sepsis después de 3 días de vida extrauterina
- Recién nacidos con sepsis neonatal tardía confirmada por hemocultivo positivo.
- Determinación de volumen plaquetario medio al inicio de la sospecha clínica

Grupo sin sepsis:

- Desarrollo de cuadro clínico de sepsis después de 3 días de vida extrauterina.
- Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal tardía con hemocultivo negativo.
- Determinación de volumen plaquetario medio al inicio de la sospecha clínica

Criterios de no inclusión:

- Recién nacidos con sepsis clínica que no se haya tomado hemocultivo o volumen plaquetario medio.
- Recién nacidos con sepsis clínica con menos de 3 días de vida extrauterina
- Recién nacidos que estén completando o hayan terminado esquema antibiótico una semana previa al inicio del nuevo cuadro de sepsis
- Antecedente de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a otra causa (cirugía dentro de los 3 días previos)
- Antecedente de transfusión de concentrados plaquetarios una semana previa al inicio del cuadro de sepsis
- Antecedente de exanguinotransfusión
- Antecedente de enfermedades hematológicas (anemia hemolítica)

Criterios de eliminación:

- Crecimiento de dos o más patógenos en el hemocultivo
- No contar con el volumen plaquetario medio en la citometría hemática inicial

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable dependiente: Sepsis neonatal tardía

Variable independiente: Volumen plaquetario medio

Variables intervinientes: Edad, género, semanas de gestación, peso al nacimiento, peso al momento del diagnóstico, días de estancia intrahospitalaria; presencia de accesos vasculares, tipo y días de estancia al momento del diagnóstico; uso de alimentación enteral, uso de nutrición parenteral; tipo de soporte ventilatorio y días de uso; uso de antagonistas de los receptores de histamina e inhibidores de la bomba de protones; intervenciones quirúrgicas; uso de diálisis peritoneal; patógeno aislado en hemocultivo.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Discreta	Días	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Semanas de gestación	Cuantitativa	Continua	Semanas	Periodo de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento
Peso al nacimiento	Cuantitativa	Continua	Gramos	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo por la acción de la gravedad al momento del nacimiento
Peso al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Gramos	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo por la

				acción de la gravedad al momento del diagnóstico de sepsis
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa	Discreta	Número de días	Tiempo transcurrido desde el ingreso a nuestra unidad hasta el momento del diagnóstico
Presencia de accesos vasculares	Cualitativa	Nominal	Si/No	Presencia de una apertura hecha en la piel y vaso sanguíneo
Tipo de acceso vascular	Cualitativa	Nominal	Periférico/central (percutáneo/cateter venoso central)	Tipo de dispositivo empleado para mantener permeable un vaso sanguíneo
Días de permanencia del acceso vascular	Cuantitativa	Continua	Días	Tiempo transcurrido desde la colocación del acceso a su
Alimentación enteral	Cualitativa	Nominal	Si/No	Técnica de soporte nutricional que consiste en administrar los nutrientes directamente en el tracto gastrointestinal
Uso de nutrición parenteral	Cualitativa	Nominal	Si/No	Método de alimentación en el que se suministra a través de una vena una fórmula especial que proporciona la mayoría de los nutrientes que el cuerpo necesita
Tipo de soporte ventilatorio	Cualitativa	Nominal	CPAP/VNNI/Mecanica invasiva/Otros	Método empleado para ayudar la ventilación de un recién nacido
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa	Discreta	Días	Tiempo transcurrido desde el inicio de la ventilación mecánica hasta el momento del diagnóstico
Uso de inhibidores H3	Cualitativa	Nominal	Sí/ no	Uso de fármaco que bloquea los receptores de histamina tipo 3
Uso de inhibidores de la bomba de	Cualitativa	Nominal	Sí/ no	Uso de fármacos que bloquean la bomba de

protones				protones
Intervenciones quirúrgicas	Cualitativa	Nominal	Si/no	Practica medica especifica que permite actuar sobre un órgano interno o externo
Uso de diálisis peritoneal	Cualitativa	Nominal	Si/no	Dialisis de liquidos que se introducen en la cavidad peritoneal y que se eliminan de ella bien como un procedimiento continuo o intermitente
Patógeno aislado en hemocultivo	Cualitativa	Nominal	Bacterias/Hongos	Tipo de microorganismo que se desarrolló en el medio de cultivo

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

a) Se identificó a los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente con datos clínicos de sepsis.

b) Aquellos pacientes que fueron identificados con sospecha de sepsis neonatal se les tomó volumen plaquetario medio y hemocultivo.

c) El hemocultivo se tomó de la siguiente manera:

1. Antes de realizar la extracción se limpió con un antiséptico los tapones de los frascos de hemocultivo BD BACTEC
2. Elección del punto de venopunción y asepsia de la piel. Se limpió rigurosamente el punto elegido de la piel con alcohol etílico al 70% haciendo círculos concéntricos desde el centro hacia la periferia en una zona de 5 cm de diámetro y posteriormente se extendió sobre el mismo tintura de yodo al 1 o 2% durante 30 segundos o povidona yodada durante 1 minuto. En pacientes alérgicos al yodo, la piel se limpió dos veces con alcohol.

3. Se extrajo un volumen mínimo de 1 ml y máximo de 3 ml de sangre, se realizó cambio de aguja de la jeringa y se inyectó la sangre directamente al frasco, se homogenizó la muestra. Una vez realizada la toma se retiró el yodo de la piel del paciente con alcohol al 70%.
4. Etiquetado de los frascos y transporte. Los frascos se marcaron con una etiqueta en la que se anotó el nombre del paciente, el número de seguridad social, cama, fecha y hora de extracción. Los hemocultivos se enviaron inmediatamente al laboratorio de microbiología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.
5. En el laboratorio de microbiología una vez recibido el hemocultivo se registró en una bitácora de hemocultivos y se ingresó el frasco al equipo BACTEC FX para su incubación por 7 días. Los hemocultivos positivos se sembraron en agar gelosa sangre, agar chocolate y MacConkey durante 48 hrs; los hemocultivos negativos se sembraron en agar gelosa sangre por 48 hrs. Si después de esta etapa el cultivo fue positivo se realizó tinción de gram, se aislaron colonias para obtener la cepa pura y se inocularon e introdujeron al panel de identificación y sensibilidad al Microscan Walk Away 96 plus, se validó posteriormente el reporte final del proceso en las bitácoras internas y el pasteur; en aquellos casos con cultivo negativo se validó de esta manera en ambos métodos de registro.

d) Se revisaron diariamente los crecimientos de los cultivos hasta que estos cerraran en la bitácora de cultivos del servicio de microbiología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente y en el sistema electrónico de pasteur.

d) El volumen plaquetario medio se tomó de la siguiente manera:

1. Previa identificación del sitio de punción se realizó aseo de la zona extrayendo 1 ml de sangre usando material de plástico y EDTA como anticoagulante, se procedió a agitar la muestra gentilmente.
2. La muestra se procesó en el equipo Advia 2120 el cual utiliza como método de medición la absorción de luz emitida por un rayo laser.

e) Se revisaron los expedientes electrónicos y en físico de los recién nacidos incluidos en el estudio, verificando que contaran con expediente completo y con todas las variables requeridas.

f) Se vaciaron los datos en una hoja de recolección diseñada específicamente para esta investigación.

g) Se realizó el análisis de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis estadístico

a) Para la descripción de las características generales de la población estudiada, se utilizaron frecuencias y porcentajes.

b) El análisis descriptivo de datos cuantitativos se realizó con promedios y desviación estándar en caso de curva simétrica, o bien con medianas y rangos en las que no tuvieron distribución simétrica. Para determinar la distribución de los datos se utilizó la prueba Kolmogorov Smirnov y para establecer igualdad de varianzas prueba de Levene.

c) Para el análisis inferencial de las variables categóricas la comparación se realizó a través de prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

d) Para el análisis inferencial de las variables cuantitativas se realizó a través de prueba t de Student o U de Mann-Whitney.

e) La curva ROC se forma conectando múltiples puntos entre sí. Cada punto trazado en las curvas de ROC representa un valor de par de sensibilidad / especificidad correspondiente a un valor de umbral del volumen plaquetario medio. El umbral del nivel de volumen plaquetario medio se creó utilizando diferentes umbrales de decisión a través de regresión logística. Los valores de pares resultantes trazados en el gráfico están unidos entre sí por una línea, formando la curva ROC clásica.

- f) Se calculó la exactitud de la prueba diagnóstica utilizando como prueba de referencia al hemocultivo.
- g) El resultado de la evaluación del hemocultivo, se consideró el estándar de oro para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razones de probabilidad positiva y negativa.
- h) Para variables cuantitativas se determinaron los intervalos de confianza al 95%.
- i) Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 21.0
- j) Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$.

Prueba diagnóstica

Es cualquier método clínico o paraclínico utilizado para establecer un diagnóstico.

a) Sensibilidad se define como la probabilidad de tener sepsis neonatal tardía cuando el volumen plaquetario medio está elevado (≥ 10.4 fl de acuerdo a lo estipulado en la literatura)¹¹ y el paciente tiene diagnóstico de sepsis neonatal tardía comprobada por hemocultivo positivo.

Evalúa la validez de la prueba en enfermos.

La fórmula para determinar sensibilidad es: $a/a + c$ (ver tabla 3).

Tabla 3. Representación del planteamiento para buscar la sensibilidad de una prueba diagnóstica		
	Enfermo (Hemocultivo positivo)	No enfermo (Hemocultivo negativo)
Prueba positiva	Verdadero positivo A	Falso positivo B
Prueba negativa	Falso negativo C	Verdadero negativo D

b) Especificidad se define como la probabilidad de no tener sepsis neonatal tardía cuando el volumen plaquetario medio está por debajo al valor de referencia y el paciente no presenta diagnóstico confirmado de sepsis neonatal tardía.

Evalúa la validez de la prueba entre los no enfermos.

La fórmula para determinar especificidad es: $d/b + d$

c) Valor Predictivo Positivo se define como la probabilidad de que el paciente presente sepsis neonatal tardía cuando el volumen plaquetario medio esté mayor al valor de referencia.

La fórmula para determinar valor predictivo positivo es: $a/a + b$

d) Valor Predictivo Negativo se define como la probabilidad de que el paciente no presente sepsis neonatal tardía cuando el volumen plaquetario medio esté menor al valor de referencia.

La fórmula para determinar valor predictivo negativo es: $d/c + d$

e) Precisión de la prueba (exactitud) se define como la probabilidad de que el volumen plaquetario medio fue certero para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía (≥ 10.4 fl de acuerdo a lo estipulado en la literatura)¹¹ cuando se compara con el estándar de oro.

La fórmula para determinar la precisión es: $a + d / a + b + c + d$

f) Razón de probabilidad (descrito como LR, por su nombre en inglés, Likelihood ratio) positiva (LR +) y negativa (LR -) se define cuando el volumen plaquetario medio es mayor al valor de referencia y logra diagnosticar al paciente con sepsis neonatal tardía comparada con el resultado de los hemocultivos.

LR + : se definió cuando el volumen plaquetario medio es mayor al valor de referencia y proviene de un paciente con sepsis neonatal tardía.

La fórmula para determinar LR +: $\text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad}$.

LR -: Se define cuando el volumen plaquetario medio es menor al valor de referencia y proviene de un paciente sin sepsis neonatal tardía.

La fórmula para determinar LR -: $1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad}$.

Tabla 4. Valores de razón de probabilidad	
LR >10	Incrementos amplios
LR 5-10	Incrementos moderados
LR 2-5	Incrementos pequeños
LR 1-2	Incrementos insignificantes
LR 1	No generan cambios
LR 0.5-1	Descensos insignificantes
LR 0.2-0.5	Descensos pequeños
LR 0.1-0.4	Descensos moderados
LR <0.1	Descensos amplios

* LR. Likelihood ratio. Razón de probabilidad.

g) Curvas de ROC. La curva de ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje "y" de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos. En el eje "x" se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad, definida como falsos positivos/verdaderos negativos + falsos positivos y calculado en el subgrupo no afectado. Cada punto de la curva representa un par Sensibilidad /1-Especificidad correspondiente a un nivel de decisión determinado. Cualitativamente, cuanto más próxima es una curva de ROC a la esquina superior izquierda, más alta es la exactitud global de la prueba. Las curvas de ROC son índices de precisión diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, debido a sus diversas aplicaciones. De acuerdo a Zweig y Campbell, el uso de las curvas de ROC en la evaluación de pruebas diagnósticas presenta las siguientes ventajas: 1) son una representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba en todo el rango de puntos de corte, 2) son simples, gráficas y fáciles de interpretar visualmente, 3) no requieren un nivel

de decisión particular porque está incluido todo el espectro de puntos de corte, 4) son independientes de la prevalencia, ya que la sensibilidad y la especificidad se obtienen en distintos subgrupos; por tanto, no es necesario tener cuidado de obtener muestras con prevalencia representativa de la población, de hecho, es preferible generalmente tener igual número de individuos en ambos subgrupos, 5) proporciona una comparación visual directa entre pruebas en una escala común, mientras que otro tipo de gráficos, como los diagramas de puntos o los histogramas de frecuencias, requieren diferentes gráficos cuando difieren las escalas, 6) la especificidad y la sensibilidad son accesibles en el gráfico, en contraste con los diagramas de puntos y los histogramas.

h) El índice de Youden es una medida de precisión diagnóstica y es la distancia vertical máxima desde la línea de igualdad al punto mayor, que también se puede identificar en la curva ROC por la distancia vertical máxima de la curva de la línea de azar. El índice de Youden es una función de la sensibilidad y la especificidad utilizadas para calificar las pruebas de diagnóstico. El índice de Youden determina si las pruebas difieren en su capacidad para discriminar entre individuos sanos y enfermos. El valor del índice de Youden puede oscilar entre 0 y 1. Un valor de 0 indica que la prueba diagnóstica da la misma proporción de resultados positivos tanto para grupos de sanos como de enfermos, haciendo que la prueba carezca de valor; sin embargo, un valor de 1 indica una prueba perfecta.

ASPECTOS ÉTICOS:

El proyecto fue sometido a su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad en que se realizó autorizándose con el número de registro institucional: R-2018-1302-028.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio con riesgo mínimo. Por lo que se solicitó consentimiento informado a los familiares previa toma de la muestra (ver anexo

2). Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS:

La unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con neonatólogos capacitados para la atención del recién nacido con sepsis neonatal, así como los insumos requeridos para su diagnóstico y tratamiento. El laboratorio del hospital cuenta con equipo moderno y adecuado para la realización de los estudios paraclínicos requeridos para este estudio. Se cuenta con el apoyo de sub-especialistas en infectología como servicio interconsultante para brindar el mejor tratamiento de los neonatos con este padecimiento.

La directora de tesis cuenta con especialidad en neonatología y es adscrita a la unidad donde se llevó a cabo el desarrollo del estudio por lo que se encuentra altamente calificada en el manejo de esta patología. El asesor metodológico cuenta con doctorado en Ciencias y ha dirigido tesis de especialidad y subespecialidad. La investigación no contó con financiamiento ya que todo lo que se requirió para su elaboración como papelería, computadora, y demás, fueron financiados por la tesista y la investigadora responsable.

RESULTADOS

Se realizó un estudio transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica en recién nacidos con sospecha y diagnóstico de sepsis neonatal confirmada por hemocultivo hospitalizados en la Unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo comprendido entre el 10 de abril de 2018 y el 15 de junio de 2018.

Se incluyeron en el estudio 161 pacientes y se dividieron en dos grupos de estudio, el primero de ellos fue el grupo con sepsis confirmada por hemocultivo positivo en el cual se incluyeron 70 pacientes (43.4%); por su parte el segundo

grupo fue conformado por 89 pacientes (55.2 %) en los cuales se tenía sospecha de sepsis neonatal pero sus hemocultivos se encontraron negativos por lo cual se consideraron sin sepsis.

La distribución de sexo es similar en ambos grupos con una relación hombre:mujer de 1.4 en el grupo con sepsis y de 1.6 en el grupo sin sepsis. En ambos grupos la mediana de la edad gestacional al nacimiento se encuentra en las 33 semanas. La edad postnatal al momento del diagnóstico fue similar en ambos grupos, encontrando una mediana de 22 días en el grupo con sepsis y de 18 días en el grupo sin sepsis. (*ver tabla 1*).

Los recién nacidos del grupo con sepsis presentaron mayor estancia intrahospitalaria en comparación al grupo sin sepsis (14 vs 6 días). Se encontró que hasta un 69.4% de los pacientes en el grupo con sepsis fueron prematuros y que un 61.1% presentaron un peso menor a 2500 gramos al momento del nacimiento, sin embargo al realizar el análisis comparativo con el grupo sin sepsis no se encontró una diferencia significativa entre estas dos variables ya que el peso al nacimiento y al momento del diagnóstico fue similar en ambos grupos (*ver tabla 2*).

Tabla 1. Características socio-demográficas de los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP CMNO

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p
Genero			
Masculino, n (%)	42 (58.3)	55 (61.8)	0.655
Femenino, n (%)	30 (41.6)	34 (38.2)	
Edad postnatal, mediana (rango)	22.00 (3-114)	18 (3-83)	0.331
3-7 días, n (%)	9 (12.5)	22 (24.7)	
8-14 días, n (%)	13 (18.0)	17 (19.1)	
15-21 días, n (%)	13 (18.0)	13 (14.6)	
22-28 días, n (%)	14 (19.4)	9 (10.1)	
29-60 días, n (%)	15 (20.8)	24 (26.9%)	
61-90 días, n (%)	5 (6.9)	4 (4.5)	
>90 días, n (%)	3 (4.2)	0 (0)	
SDG, mediana (rango)	33.00 (25-40)	33.50 (25-40)	0.930
25-28 semanas, n (%)	17 (23.6)	20 (22.4)	
29-32 semanas, n (%)	18 (26.3)	20 (22.4)	
33-36 semanas, n (%)	15 (20.8)	19 (21.3)	
37-41 semanas, n (%)	22 (30.5)	30 (33.7)	
SDGC, mediana (rango)	38.50 (28.3-44.1)	37.1 (26.5-43.1)	0.608
25-28 semanas, n (%)	3 (4.2)	5 (5.6)	
29-32 semanas, n (%)	12 (16.6)	10 (11.2)	
33-36 semanas, n (%)	14 (19.4)	26 (29.2)	
37-41 semanas, n (%)	31 (43)	44 (49.4)	
42-44 semanas, n (%)	12 (16.6)	4 (4.5)	
Días de EIH, mediana (rango)	14.00 (1-107)	6.00 (1-72)	0.033
1-10 días, n (%)	31 (43)	54 (60.6)	
11-20 días, n (%)	19 (26.3)	17 (19.1)	
21-30 días, n (%)	9 (12.5)	8 (8.9)	
31-40 días, n (%)	5 (6.9)	3 (3.3)	
41-50 días, n (%)	1 (1.3)	5 (5.6)	
51-60 días, n (%)	3 (4.1)	0	
>60 días, n (%)	4 (5.5)	2 (2.2)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney. N: número, %: porcentaje, SDG: semanas de gestación, SDGC: semanas de gestación corregidas, EIH: estancia intrahospitalaria

Tabla 2. Peso de los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p
Peso al nacimiento, mediana (rango)	1922.00 (597-3900)	1819.00 (500-3800)	0.585
500-999 gramos, n (%)	12 (16.6)	13 (14.6)	
1000-1499 gramos, n (%)	18 (25)	27 (30.3)	
1500-1999 gramos, n (%)	8 (11.1)	14 (15.7)	
2000-2499 gramos, n (%)	6 (8.3)	4 (4.5)	
2500-2999 gramos, n (%)	13 (18.0)	11 (12.3)	
3000-3499 gramos, n (%)	12 (16.6)	13 (14.6)	
3500-3999 gramos, n (%)	3 (4.1)	7 (7.8)	
>4000 gramos, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Peso al momento del diagnóstico, mediana (rango)	2340.00 (1000-4300)	1955.00 (840-4450)	0.238
500-999 gramos, n (%)	2 (2.7)	5 (5.6)	
1000-1499 gramos, n (%)	15 (20.8)	22 (24.7)	
1500-1999 gramos, n (%)	14 (19.4)	20 (22.4)	
2000-2499 gramos, n (%)	8 (11.1)	11 (12.3)	
2500-2999 gramos, n (%)	13 (18.0)	9 (10.1)	
3000-3499 gramos, n (%)	13 (18.0)	13 (14.6)	
3500-3999 gramos, n (%)	4 (5.5)	8 (8.9)	
>4000 gramos, n (%)	3 (4.1)	1 (1.1)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje.

La mayoría de los recién nacidos incluidos en nuestro grupo de estudio contaban con algún tipo de acceso vascular al momento de la sospecha de sepsis neonatal, siendo los accesos centrales los mayormente empleados en la terapia intensiva, sin embargo esto no constituyó un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis pese a que en algunos algunos casos llegaron a permanecer incluso más de 30 días (ver tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas de los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p	OR (IC 95%)
Antecedente de cirugía				
Si	11 (15.2)	8 (8.9)	0.219	1.826 (0.693-4.814)
No	61 (84.7)	81 (91.0)		
Antecedente de DP				
Si	0 (0)	1 (1,1)	0.367	1.818 (1.580-2.092)
No	72 (100)	88 (98.8)		
Accesos vasculares				
Si	70 (97.2)	87 (97.7)	0.830	0.805 (0.111-5.857)
No	2 (2.7)	2 (2.2)		
Tipo de acceso vascular				
Periférico, n (%)	17 (23.6)	25 (28.0)	0.520	0.791 (0.388-1.616)
Central, n (%)	55 (76.3)	64 (71.9)	0.520	1.264 (0.619-2.580)
PAV, mediana (rango)	5.5 (1-37)	3 (1-40)	0.251	
1-10 días, n (%)	45 (62.5)	67 (75.2)		0.5 (0.2-1.0)
11-20 días, n (%)	15 (20.8)	16 (17.9)		1.2 (0.5-2.6)
21-30 días, n (%)	10 (13.8)	4 (4.5)		3.4 (1.02-11.4)
31-40 días, n (%)	2 (2.7)	2 (2.2)		1.2 (0.1-9.0)

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, DP: diálisis peritoneal, PAV: permanencia del acceso vascular

El uso de nutrición parenteral no fue una condición distintiva puesto que en ambos grupos se utilizó con una frecuencia similar (47.2 vs 46%). La mayor parte de los recién nacidos incluidos en nuestro estudio requirieron de algún tipo de soporte ventilatorio, siendo el más común de ellos la ventilación mecánica invasiva, sin embargo esta no constituyó un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis. El uso de inhibidores de la bomba de protones y antihistaminicos H3 tampoco fue una constante en nuestro estudio, encontrando incluso nulo el uso de antihistaminicos (ver tabla 4)

Tabla 4. Medidas terapéuticas empleadas en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p	OR (IC 95%)
Alimentación enteral				
Si, n (%)	45 (62.5)	52 (58.4)	0.600	1.186 (0.627-2.242)
No, n (%)	27 (37.5)	37 (41.5)		
Alimentación parenteral				
Si, n (%)	34 (47.2)	41 (46.0)	0.884	1.047 (0.562-1.953)
No, n (%)	38 (52.7)	48 (53.9)		
Soporte ventilatorio				
Si, n (%)	58 (80.5)	80 (89.8)	0.92	0.466 (0.189-1.15)
No, n (%)	14 (19.4)	9 (10.1)		
Tipo de soporte ventilatorio	n= 58	n=80	0.294	
CPAP	3 (5.1)	1 (1.2)		4.3 (0.4-42.5)
VNNI	6 (10.3)	5 (6.25)		1.7 (0.5-5.9)
Mecánica invasiva	39 (67.2)	53 (66.2)		1.0 (0.5-2.1)
Otros	10 (17.2)	21 (26.2)		0.5 (0.2-1.3)
Tiempo del soporte	n= 57	n=78	0.142	
1-10 días, n (%)	21 (36.8)	35 (44.8)		0.7 (0.3-1.4)
11-20 días, n (%)	12 (21.0)	16 (20.5)		1.0 (0.4-2.3)
21-30 días, n (%)	7 (12.8)	10 (12.8)		0.9 (0.3-2.6)
31-40 días, n (%)	5 (8.7)	5 (6.4)		1.4 (0.3-5.0)
41-50 días, n (%)	3 (5.2)	9 (11.5)		0.4 (0.1-1.6)
51-60 días, n (%)	0 (0)	1 (1.2)		-----
>60 días, n (%)	9 (15.7)	2 (2.5)		7.1 (1.4-34.3)
Uso de AH3				
Si, n (%)	0 (0)	0 (0)		
No, n (%)	72 (100)	89 (100)		
Uso de IBP				
Si, n (%)	12 (16.6)	17 (19.1)	0.689	0.847 (0.375-1.913)
No, n (%)	60 (83.3)	72 (80.8)		

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, CPAP: presión positiva continua en la vía aérea, VNNI: ventilación nasal no invasiva, AH3: antihistaminicos H3, IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tienen significativamente menores niveles de hemoglobina (11.2 vs 12.1 g/dl) respecto a aquellos sin sepsis. No existe diferencia significativa en los niveles de hematócrito (tabla 5).

Tabla 5. Características de la fórmula roja de los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p
Hemoglobina (g/dl), mediana (rango)	11.2 (7.1-20.2)	12.1 (8.5-18.5)	0.019
7-10.9 g/dl, n (%)	32 (44.4)	24 (26.9)	
11-14.9 g/dl, n (%)	33 (45.8)	51 (57.3)	
15-18.9 g/dl, n (%)	5 (6.9)	14 (15.7)	
>19 g/dl, n (%)	2 (2.7)	0 (0)	
Hematócrito (%), mediana (rango)	34.95 (21.8-65.5)	37.4 (25.8-60.4)	0.060
20-30 %, n (%)	14 (19.4)	12 (13.4)	
31-40 %, n (%)	44 (61.1)	51 (57.3)	
41-50 %, n (%)	8 (11.1)	16 (17.9)	
≥51 %, n (%)	6 (8.3)	10 (11.2)	
VCM (pg/cel), mediana (rango)	100.05 (84.8-141.0)	100.50 (85.3-147)	0.930
80-90 pg/cel, n (%)	7 (9.7)	9 (10.1)	
91-100 pg/cel, n (%)	33 (45.8)	37 (41.5)	
101-110 pg/cel, n (%)	22 (30.5)	31 (34.8)	
111-120 pg/cel, n (%)	8 (11.1)	9 (10.1)	
≥ 121 pg/cel, n (%)	2 (2.7)	3 (3.3)	
HCM (fl) mediana (rango)	32.45 (26.7-39)	32.40 (27.8-43.3)	0.444
25-30 fl, n (%)	25 (34.7)	28 (31.4)	
31-35 fl, n (%)	40 (55.5)	49 (55.0)	
36-40 fl, n (%)	7 (9.7)	11 (12.3)	
>41 fl, n (%)	0 (0)	1 (1.1)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, g: gramos, dl: decilitro, pg: picogramos, cel: célula, fl: femtolitros, VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: Concentración media de hemoglobina

Los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tienen significativamente ($p=0.47$) menores niveles de plaquetas (166 vs 235 miles/ul) respecto a aquellos sin sepsis. El 43% de los recién nacidos con sepsis neonatal tardía presentaron algún grado de trombocitopenia, mientras que únicamente un 26% de los recién nacidos sin sepsis la presentó, encontrándose además una mayor proporción de recién nacidos con trombocitopenia severa en el primer grupo. De igual manera se evidenció mayor prevalencia de trombocitosis en el grupo con sepsis, la cual se encontró en un 9.7% de los casos vs un 3.3% en el grupo sin sepsis. Los valores de volumen plaquetario medio en ambos grupos fueron similares (*ver tabla 6*).

Tabla 6. Características de las plaquetas en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p
Plaquetas (miles/ul) mediana (rango)	166 (7-834)	235 (22-767)	0.47
700-899 miles/ul, n (%)	1 (1.3)	1 (1.1)	
500-699 miles/ul, n (%)	6 (8.3)	2 (2.2)	
150-499 miles/ul, n (%)	34 (47.2)	62 (69.6)	
149-100 miles/ul, n (%)	7 (9.7)	11 (12.3)	
99-50 miles/ul, n (%)	13 (18.0)	10 (11.2)	
≤49 miles/ul, n (%)	11 (15.2)	3 (3.3)	
Volumen plaquetario medio (fl), mediana (rango)	10.5 (7.6-17.1)	10.3 (6.3-16.5)	0.819
≥10.5 fl, n (%)	37 (51.3)	43 (48.3)	
9.5-10.4 fl, n (%)	18 (25)	19 (21.3)	
≤9.4 fl, n (%)	17 (23.6)	27 (30.3)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, ul: microlitro, fl: fentolitros

Los valores de leucocitos fueron similares en ambos grupos, sin embargo cabe señalar que se encontró en el grupo con sepsis menores niveles de linfocitos y monocitos respecto al grupo sin sepsis (*ver tabla 7*).

Tabla 7. Características de las plaquetas en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO.

	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p
Leucocitos, mediana (rango)	12.79 (2.97-34.87)	12.70 (2.84-38.9)	0.930
>20 miles/ul, n (%)	12 (16.6)	10 (11.2)	
19.9-12 miles/ul, n (%)	28 (38.8)	39 (43.8)	
11.9-5.0 miles/ul, n (%)	27 (37.5)	36 (40.4)	
≤4.9 miles/ul, n (%)	5 (6.9)	4 (4.5)	
Linfocitos, mediana (rango)	2.83 (0.01-12.19)	3.44 (0.77-15.98)	0.047
10-16.9 miles/ul, n (%)	1 (1.3)	2 (2.2)	
2-9.9 miles/ul, n (%)	53 (73.6)	71 (79.7)	
≤1.9 miles/ul, n (%)	18 (25.0)	16 (17.9)	
Monocitos, mediana (rango)	0.86 (0.0-6.19)	1.13 (0.21-5.01)	0.047
>2.0 miles/ul, n (%)	8 (11.1)	17 (19.1)	
1.9-1.5 miles/ul, n (%)	9 (12.5)	9 (10.1)	
1.4-1.0 miles/ul, n (%)	12 (16.6)	26 (29.2)	
0.9-0.5 miles/ul, n (%)	29 (40.2)	22 (24.7)	
≤0.4 miles/ul, n (%)	14 (19.4)	15 (16.8)	
Eosinofilos, mediana (rango)	0.25 (0.0-1.58)	0.25 (0.0-6.61)	0.710
≥3.00 miles/ul, n (%)	0 (0)	2 (2.2)	
2.99-1.00 miles/ul, n (%)	6 (8.3)	9 (10.1)	
0.99-0.70 miles/ul, n (%)	3 (4.1)	2 (2.2)	
0.69-0.20 miles/ul, n (%)	32 (44.4)	38 (42.6)	
<0.19 miles/ul, n (%)	31 (43)	38 (42.6)	
Basofilos, mediana (rango)	0.65 (0.0-1.54)	0.09 (0.0-3.99)	0.661
≥1.0 miles/ul, n (%)	3 (4.1)	5 (5.6)	
0.99-0.50 miles/ul, n (%)	3 (4.1)	6 (6.7)	
<0.50 miles/ul, n (%)	66 (91.6)	78 (87.6)	
Neutrofilos, mediana (rango)	6.80 (0.67-24.87)	6.18 (0.73-25.22)	0.819
>6.1-miles/ul, n (%)	38 (52.7)	46 (51.6)	
6.0-1.6 miles/ul, n (%)	31 (43.0)	39 (43.8)	
1.5-0.500 miles/ul, n (%)	3 (4.1)	4 (4.4)	
≤0.499 miles/ul, n (%)	0 (0)	0 (0)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, g: gramos, dl: decilitro, pg: picogramos, cel: celula, fl: fentolitros.

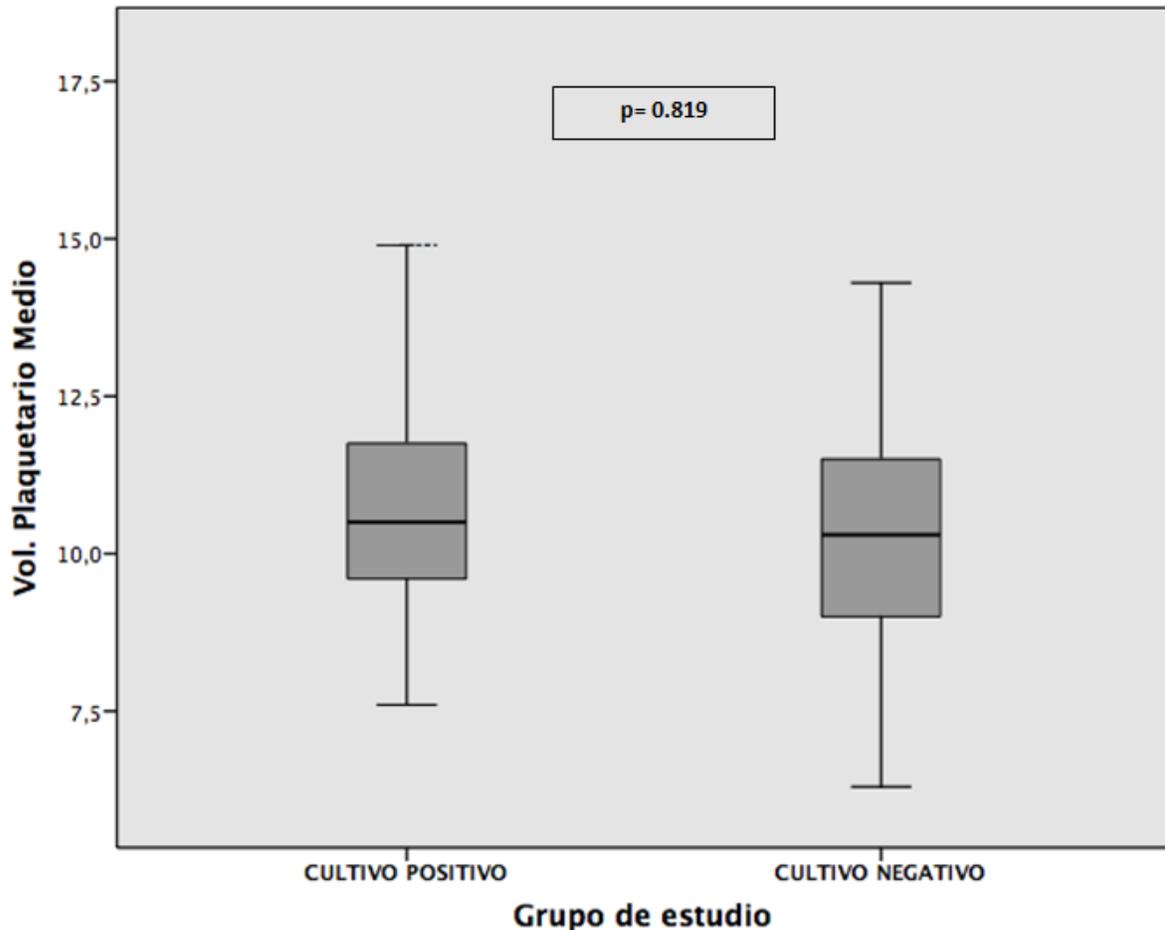
Los recién nacidos con sepsis presentaron con mayor frecuencia volúmenes plaquetarios medios alterados respecto a aquellos recién nacidos sin sepsis, considerando ambos puntos de corte, sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas (ver tabla 8 y gráfica 1).

Tabla 8. Relación del volumen plaquetario medio en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP del CMNO

Volumen plaquetario medio	Con sepsis (n=72)	Sin sepsis (n=89)	Valor p	IC 95%
Normal (≤ 9.5 fl)	17 (23.6)	29 (32.5)	0.210	0.639 (0.317-1.29)
Alterado (>9.5 fl)	55 (76.3)	60 (67.4)		
Normal (≤ 10.4 fl)	35 (48.6)	46 (51.6)	0.698	0.884 (0.475-1.646)
Alterado (>10.4 fl)	37 (51.3)	43 (48.3)		

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, n: número, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, fl: fentolitros

Gráfica 1. Análisis del volumen plaquetario medio en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO



Considerando un punto de corte mayor de 9.5 fl el volumen plaquetario medio tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía respecto a un punto de corte mayor de 10.4. Mientras que considerando este último punto de corte, se obtiene una mayor especificidad (51.69 vs 32.58). El valor predictivo positivo y la precisión de la prueba para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía de ambos es similar. El área bajo la curva corresponde a 0.549 (ver tabla 9 y gráfica 2).

Tabla 9. Precisión diagnóstica del volumen plaquetario medio para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

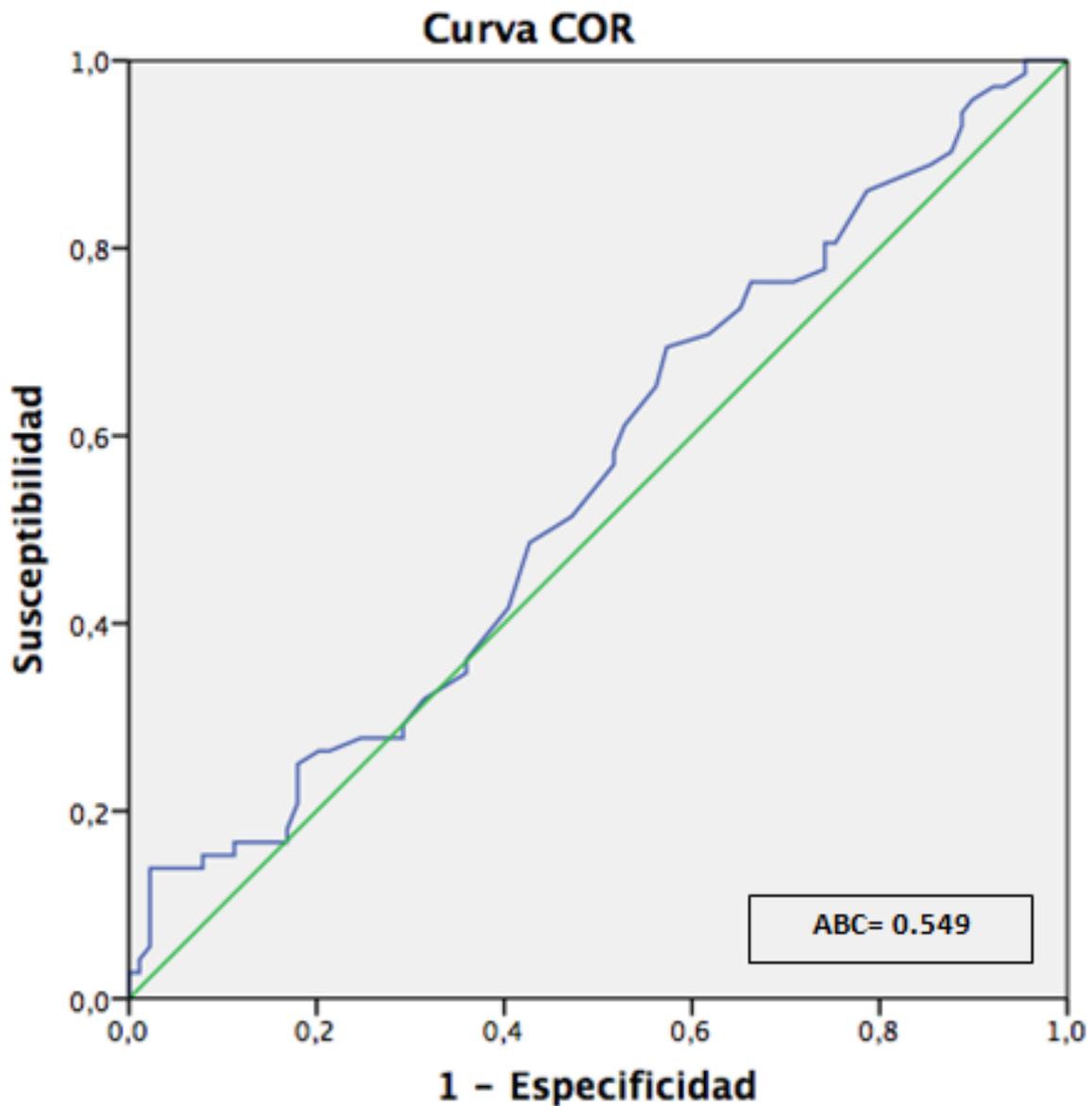
Precisión diagnóstica	Volumen plaquetario medio >9.5 fl	Volumen plaquetario medio >10.4 fl
Sensibilidad, % (IC al 95%)	76.39 (64.65-85.27)	51.39 (39.41-63.22)
Especificidad, % (IC al 95%)	32.58 (23.25-43.44)	51.69 (40.91-62.32)
VPP, % (IC al 95%)	47.8 (38.50-57.30)	46.25 (35.16-57.70)
VPN, % (IC al 95%)	63.04 (47.52-76.40)	56.79 (45.33-67.60)
Precisión de la prueba, % (IC al 95%)	52.17 (44.19-60.05)	51.55 (43.58-59.45)
RPP, (IC al 95%)	1.13 (0.93-1.37)	1.06 (0.78-1.45)
RPN, (IC al 95%)	0.72 (0.43-1.21)	0.94 (0.69-1.28)

IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RPP: razón de probabilidad positiva, RPN: razón de probabilidad negativa, % porcentaje.

Valor corte 9.5: verdaderos positivos 55, verdaderos negativos 29, falsos positivos 60, falsos negativos 17.

Valor de corte 10.4: verdaderos positivos 37, verdaderos negativos 46, falsos positivos 43, falsos negativos 35

Gráfica 2. Análisis del volumen plaquetario medio en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

ABC: Área bajo la curva

Los recién nacidos con volúmenes plaquetarios medios mayores a 9.5 fl presentaron mayor prevalencia de trombocitopenia respecto a aquellos con volúmenes plaquetarios normales. Por su parte, la presencia de trombocitosis y plaquetas dentro de rangos normales para la edad se relacionaron significativamente a volúmenes plaquetarios medios <9.5 fl (ver tabla 10).

Tabla 10. Comportamiento del volumen plaquetario medio > 9.5 respecto al número de plaquetas en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	VPM ≤9.5 fl N= 46	VPM >9.5 N=115	Valor p
Trombocitopenia, n (%)	5 (10.8)	50 (43.4)	0.000
Plaquetas normales, n (%)	35 (76.0)	61 (53)	
Trombocitosis, n (%)	6 (13.0)	4 (3.4)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, n: número, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, VPM: volumen plaquetario medio, fl: fentolitros

Los recién nacidos con volúmenes plaquetarios medios >10.4 fl presentaron significativamente mayor prevalencia de trombocitopenia respecto a aquellos con volúmenes por debajo de esta cifra. Por su parte, la presencia de trombocitosis se asocio a volúmenes plaquetarios menores a 10.4 fl (ver tabla 11).

Tabla 11. Comportamiento del volumen plaquetario medio > 10.4 respecto al número de plaquetas en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP de CMNO

	VPM ≤10.4 fl N= 81	VPM >10.4 N=80	Valor p
Trombocitopenia, n (%)	14 (17)	41 (51.2)	0.000
Plaquetas normales, n (%)	59 (72.8)	37 (46.2)	
Trombocitosis, n (%)	8 (9.8)	2 (2.5)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada y U de Mann Whitney para medianas. N: número, %: porcentaje, n: número, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, VPM: volumen plaquetario medio, fl: fentolitros

Durante el estudio se realizaron en total 148 hemocultivos periféricos y 13 hemocultivos centrales, por lo que la mayor proporción de hemocultivos con reporte de aislamiento fueron periféricos (*ver tabla 12*).

Tabla 12. Tipo de hemocultivos empleados para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del HP CMNO

Tipo de hemocultivo	Con sepsis (N=72)	Sin sepsis (N=89)	Valor p	OR IC 95%
Periférico, n %	65 (90.2)	83 (93.2)	0.490	0.816 (0.478- 1.393)
Central, n %	7 (9.7)	6 (6.7)		

n: número, IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, fl: fentolitros

El patógeno aislado con mayor frecuencia fue el *Staphylococcus epidermidis* en un 22% de los casos seguidos de *Klebsiella pneumoniae* ESBL en un 9% de los casos y *Klebsiella pneumoniae* en un 7%. Encontrando que por grupo de patógenos los más comunes son los gram positivos con un 52.7%, seguido de los gram negativos con un 40.2% y por último de los hongos en un 5.5% de los casos (*ver tabla 13*).

Tabla 13. Patógenos aislados en recién nacidos con sepsis neonatal tardía hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Patogeno aislado	RN con sepsis (n= 72)
Staphylococcus epidermidis	22 (30.5)
Klebsiella pneumoniae ESBL	9 (12.5)
Klebsiella pneumoniae, n %	7 (9.7)
Staphylococcus aureus	6 (8.3)
Candida albicans, n %	4 (5.5)
Escherichia coli ESBL, n %	3 (4.1)
Escherichia coli, n %	3 (4.1)
Enterobacter cloacae, n %	3 (4.1)
Klebsiella oxytoca ESBL, n %	2 (2.7)
Burkholderia cepacia complex, n %	2 (2.7)
Enterococcus faecalis, n %	2 (2.7)
Staphylococcus haemolyticus, n %	2 (2.7)
Staphylococcus hominis subesp hominis, n %	2 (2.7)
Staphylococcus hominis subesp hominis, n %	2 (2.7)
Acinetobacter baumannii complex haemolyticus, n %	1 (1.38)
Corynebacterium spp, n %	1 (1.3)
Staphylococcus aureus meticolin resistente, n %	1 (1.3)
Staphylococcus epidermidis B-lactamasa positivo, n %	1 (1.3)
Pseudomona aeruginosa, n %	1 (1.3)
Stapylococcus hominis, n %	1 (1.3)

N: número, %: porcentaje, RN: recién nacido

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el recién nacido.³

La mayor parte de estos episodios ocurren en recién nacidos prematuros y aquellos con bajo peso al nacimiento (menor a 2500gramos).² En nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes en el grupo con sepsis fueron prematuros con un peso menor a 2500 gramos al momento del nacimiento, sin

embargo al realizar el análisis comparativo con el grupo sin sepsis no se encontró una diferencia significativa entre estas dos variables. Es importante señalar que en nuestra serie se definieron los casos con sepsis como aquellos con hemocultivos positivos sin importar el resto de resultados de laboratorio lo cual pudo constituir un factor determinante en estos resultados, dado que hasta un 75% de los pacientes con sospecha de sepsis presentarán un cultivo negativo.⁶

Otro factor de riesgo importante en el desarrollo de sepsis es la estancia intrahospitalaria,^{2,5} encontrando en nuestro estudio que los recién nacidos del grupo con sepsis presentaron una mayor estancia intrahospitalaria en comparación con el grupo sin sepsis. El uso de nutrición parenteral, la presencia de accesos vasculares, el uso de soporte ventilatorio, el antecedente de realización de procedimientos quirúrgicos y la diálisis peritoneal han sido también descritos como factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal,^{2,5} sin embargo estos no pudieron corroborarse en nuestro estudio.

Los agentes involucrados en la etiología de la sepsis neonatal son muy variables y dependen del lugar, tipo de institución y país, así como del periodo del estudio.¹ En nuestra unidad, se realizó por Lemus y cols en 2002 un estudio en donde se encontró como principal agente causal los cocos gram positivos, destacando el *S. epidermidis* en un 37.1% de los casos lo cual es similar a lo encontrado por nosotros en donde *S. epidermidis* constituyó el principal agente causal de sepsis tardía en nuestros neonatos. Cabe señalar que en base a este estudio, se encontró un incremento respecto a la prevalencia de sepsis por germen gram negativos siendo esta de un 40.2% en nuestro estudio vs un 25.7% en el estudio realizado por Lemus y cols. En lo que respecta a la sepsis secundaria a hongos se encontró un comportamiento similar en ambas series.⁹

Tal como se señaló con anterioridad el "gold standard" para establecer el diagnóstico de sepsis es la presencia de un cultivo positivo.⁵ Sin embargo, existen múltiples marcadores de laboratorio que pueden emplearse para realizar el diagnóstico de sepsis. Uno de ellos son las alteraciones plaquetarias, entre las que predomina la trombocitopenia, la cual de acuerdo a la literatura presenta una

sensibilidad del 69% y una especificidad del 60% como predictor directo de sepsis neonatal tardía.³ En nuestro estudio se encontró que los recién nacidos infectados tienen significativamente menores niveles de plaquetas respecto a aquellos sin sepsis, encontrando además una mayor prevalencia de trombocitopenia en este grupo. Esto pudiera explicarse dado que las plaquetas expresan de manera constitutiva receptores intra y extracelulares que se han asociado con funciones inmunitarias innatas lo que ocasiona su consumo.⁷

Bajo circunstancias normales existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas, esto debido a que cuando hay una disminución de la cuenta plaquetaria, la trombopoyetina estimula a los megacariocitos de la médula ósea y sus núcleos se vuelven lobulados, con un contenido alto de ADN por lo que los megacariocitos estimulados producen plaquetas grandes¹⁰ lo cual pudo demostrarse en nuestro estudio al encontrar que los recién nacidos con trombocitopenia presentaron plaquetas con volúmenes plaquetarios medios mayores a 9.5 fl e incluso por arriba de 10.4 fl mientras que dicho volumen se encontró por debajo de ambos puntos de corte en recién nacidos con trombocitosis.

En nuestro estudio se encontró que los valores de volumen plaquetario medio en ambos grupos fueron similares. Lo cual contrasta con lo reportado por Oncel y cols quienes encontraron que el volumen plaquetario medio fue significativamente mayor en recién nacidos con sepsis corroborada (hemocultivo positivo) comparado con recién nacidos sanos y en aquellos con sepsis definida clínicamente (datos clínicos de sepsis pero hemocultivo negativo) sin embargo estudios posteriores como el de Aydin y cols muestran al igual que nuestro estudio que no existe diferencia significativa entre aquellos recién nacidos con datos clínicos de sepsis y hemocultivo positivo vs neonatos con datos clínicos de sepsis y hemocultivo negativo.^{15,11,16} Esto pudiera deberse a que como se señaló con anterioridad hasta un 75% de los pacientes con sospecha de sepsis presentarán un cultivo negativo⁶ por lo que es probable que entre estos neonatos existan aquellos que presenten

verdaderamente un proceso séptico que pudiera verse reflejado en la alteración del volumen plaquetario.

Acorde a la literatura, el volumen plaquetario medio normal en un recién nacido posterior a los 3 días de vida incrementa gradualmente hasta alcanzar un pico de 9.5 fl en las primeras dos semanas de vida, retornando gradualmente a 8.5 fl⁹ por lo que en nuestro estudio se consideraron como alterados valores por arriba de 9.5 fl. En base a este resultado, pudimos encontrar que el volumen plaquetario medio es una prueba sensible pero no específica para la detección de casos con sepsis neonatal tardía, superando incluso los valores estimados para el hemocultivo (30% de sensibilidad)^{17,18} sin embargo, cabe señalar que tiene un valor predictivo positivo bajo lo que la hace una prueba poco segura de manera individual para el diagnóstico de sepsis. Tanto la sensibilidad como la especificidad de nuestro estudio fueron similares a los reportados por Shalaby y cols, presentando en su caso un valor predictivo positivo un poco mejor respecto al nuestro, cabe señalar que en este estudio el punto de corte del volumen plaquetario medio fue de 10.2 fl.¹⁵

Debido a lo anterior y tal como lo realizó Aydin en su estudio, se decidió tomar en cuenta el valor de 10.4 fl para realizar el análisis estadístico encontrando con este punto de corte una disminución en la sensibilidad y un discreto incremento de la especificidad respecto al punto de corte de 9.5 fl, sin encontrar mejoría significativa en los valores predictivos positivos y negativos, por lo que consideramos que el mejor punto de corte es el mencionado previamente. Estos resultados se asemejan en cuanto a sensibilidad a lo descrito por Aydin y cols, con la diferencia de que ellos encontraron una mayor especificidad y un mejor valor predictivo positivo (82 y 76% respectivamente).¹¹

El conteo total de leucocitos y neutrofilos también juegan un papel fundamental en el diagnóstico de sepsis, sin embargo en nuestro estudio no fue posible encontrar diferencias significativas entre ambos grupos lo cual es similar a lo reportado por Aydin y cols en donde se reportó que tanto los recién nacidos con datos clínicos

de sepsis y hemocultivo positivo como aquellos con sintomatología pero hemocultivo negativo tienen cifras de leucocitos similares¹¹.

Un hallazgo relevante en nuestro estudio, es el hecho de que los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tuvieron significativamente menores niveles de hemoglobina respecto a aquellos sin sepsis lo cual concuerda con lo encontrado por Shalaby y cols en 2017 en donde se demostró menores niveles de hemoglobina en neonatos con datos clínicos de sepsis y hemocultivo positivo en comparación con aquellos que tenían datos clínicos de sepsis pero hemocultivo negativo, cabe señalar que además en dicho estudio se evidenció que ambos grupos presentaron niveles de hemoglobina menores en comparación con los recién nacidos sanos.¹⁵ Esto pudiera explicarse ya que se ha demostrado en modelos experimentales de sepsis que los eritrocitos se lesionan y liberan hemoglobina libre en el plasma lo cual además se ha asociado con la gravedad del proceso séptico e inflamatorio, requiriéndose aun más investigaciones al respecto.¹⁹

CONCLUSIONES

- Los pacientes con sepsis neonatal tardía hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente suelen ser recién nacidos con antecedente de nacimiento a las 33 semanas de gestación y con peso menor a los 2500 gms al momento del nacimiento, el diagnóstico de sepsis suele realizarse generalmente a los 14 días de estancia intrahospitalaria con una mediana de edad postnatal de 22 días.
- El volumen plaquetario medio es útil para realizar el diagnóstico de sepsis neonatal tardía con una sensibilidad superior al 50%.
- Se encontró que el volumen plaquetario medio al tomarse con un punto de corte >9.5 fl tiene una sensibilidad de 76.39%, una especificidad de 32.58%, un valor predictivo positivo de 47.8% y un valor predictivo negativo de 63.04%,

- Cuando el punto de corte del volumen plaquetario medio es mayor a 10.4 fl el estudio tiene una sensibilidad de 51.39%, especificidad del 51.69%, un valor predictivo positivo de 46.25 % y un valor predictivo negativo de 56.79 fl.
- El punto de corte del volumen plaquetario medio con mayor utilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía es por arriba de 9.5 fl.
- El área bajo la curva corresponde a 0.549.
- El volumen plaquetario medio mayor de 9.5 fl tiene una precisión del 52.17% para el diagnóstico de sepsis. El volumen plaquetario medio mayor de 10.4 fl tiene una precisión del 51.55 % para el diagnóstico de sepsis.
- El volumen plaquetario medio suele ser mayor en aquellos pacientes con trombocitopenia, mientras que aquellos con trombocitocis presentaron volúmenes plaquetarios medios más bajos.
- El principal germen causal de sepsis neonatal tardía en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia Intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente es el *Staphylococcus epidermidis*.

RECOMENDACIONES

Dada la importancia de la sepsis neonatal tardía, es sumamente relevante realizar un diagnóstico temprano de esta patología. El volumen plaquetario medio es una prueba diagnóstica útil dentro de las primeras 24 hrs de aparición de la sintomatología de sepsis para la realización del diagnóstico, sin embargo dada la presencia de valores predictivos bajos es de suma importancia utilizarlo en conjunto con otros estudios paraclínicos complementarios, siendo necesaria la realización de más estudios al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez MA, López C, Arredondo JL, Gutierrez P, Sánchez F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud pública de México* 2003; 45 (2).
2. Bedford RA. Neonatal sepsis. *Paediatrics and child health* 2015; 25(6).
3. Lemus VM, Villaseñor SA, Arriaga DJ. Parámetros clínicos y de laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial. *Gac Méd Méx* 2008; 144(5).
4. Tapia RC, Cortés SJ, Saucedo ZV, Cuevas UM. Posibles factores de riesgo que influyen en la mortalidad por sepsis neonatal. *Gac Med Mex* 2006; 142(4).
5. Sola A. Cuidados neonatales: descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas, 2011.
6. Pui YT, Benderl CM. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. *Pediatric Research* accepted article preview 2 June 2017; doi: 10.1038/pr.2017.134.
7. Andres O, Schulze H, Speer CP. Platelets in neonates: Central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation. *Thromb Haemost* 2015; 113 (1): 3-12.
8. Tschudy MM, Arcara KM. Manual Harriet Lane de pediatría. 19a ed. España: Elsevier, 2013.
9. Lemus VL, Sola A, Golombek SG. Manual práctico para la toma de decisiones en la hematología neonatal. Buenos Aires: Edimed-Ediciones médicas, 2011.
10. Gutierrez RA, Gutierrez GY, Carrillo ER. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex* 2013; 29: 307-310.
11. Aydin BM, Dili D, Zenciroglu A, Karadag N, Beken S, Okumus N. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2014; 81(12).
12. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and

- children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17 (302).
13. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. *Microbial Pathogenesis* 2017, doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042.
 14. Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan NC. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of clinical neonatology* 2013; 2(1).
 15. Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdeve O, Suna OS, Uras N, Dilmen U. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 493-496.
 16. Shalaby MM, Ismail YM, Sobeih AA, Abed NT, Haie OM, Behairy OG, Almonaem ER, Behiry EG, Abd-El-Aziz MA. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: a case control study. *Annals of medicine and surgery* 2017; doi: 10.1016/j.amsu.2017.06.015.
 17. Martinez LA, Arduz EE, Calderon LM. Sensibilidad y especificidad de la procalcitonina y tinción de gram de *Buffy Coat* para el diagnóstico temprano de sepsis en pacientes pediátricos. *Gac Med Bol* 2011; 34 (1).
 18. Roig AT, Martinez EA, Santurio GA, Fernandez RA. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. *Rev Cubana Pediatr* 2009; 81(2).
 19. Greenberg J, Poston JT. Hemoglobin unchained and causing harm in sepsis? *Critical care* 2013; 41(3).

CRONOGRAMA DE TRABAJO:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
Actividades	Agosto-17	Septiembre-17	Octubre-17	Noviembre-17	Diciembre-17	Enero-18	Febrero-18	Marzo-18	Abril-18	Mayo-18	Junio-18	Julio-18	Agosto-18
Planeación	X	X											
Diseño	X	X	X										
Autorización				X	X	X	X	X	X				
Ejecución									X	X	X		
Análisis											X		
Redacción											X		
Entrega												X	
Presentación													X

ANEXO 1:

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UMAE PEDIATRÍA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Ficha de identificación

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad al momento del diagnóstico: _____

Fecha de nacimiento: _____

Semanas de gestación: _____

Semanas de gestación corregidas al momento del diagnóstico: _____

Días de estancia intrahospitalaria _____

Datos sociodemográficos:

Edad: _____

Sexo:

Masculino _____ Femenino _____

Somatometría:

Peso al momento del nacimiento: _____

Peso al momento del diagnóstico: _____

Factores coadyuvantes:

Accesos vasculares:

Si: _____ No _____

Tipo de acceso:

Periférico: _____ Central: Percutaneo/ CVC Días de colocado: _____

Tipo de alimentación:

Enteral: Leche materna/ Fórmula/ Mixta Parenteral: _____

Tratamiento:

Soporte ventilatorio:

Si: _____ No _____

Tipo de soporte ventilatorio:

CPAP _____ VNNI _____ VMI _____

Tiempo de soporte ventilatorio: _____

Uso de antagonistas de los receptores H3:

Si: _____ No _____

Uso de inhibidores de la bomba de protones:

Si: _____ No _____

Intervenciones quirúrgicas:

Si: _____ No _____

Dialisis peritoneal:

Si: _____ No _____

Estudios de laboratorio:

Hemocultivos				
Tipo	Fecha de toma	Fecha de reporte	Patógeno aislado	Antibiograma

Citometría hemática	
Fecha	
Hemoglobina (g/dl)	
Hematócrito (%)	
Volumen corpuscular medio (fl)	
Hemoglobina corpuscular media (pg/cel)	

Plaquetas (miles/ul)	
Volumen plaquetario medio (micrometros ³)	
Leucocitos (miles/ul)	
Linfocitos (miles/ul)	
Monocitos (miles/ul)	
Eosinófilos (miles/ul)	
Basofilos (miles/ul)	
Neutrofilos totales (miles/ul)	
Bandas	

ANEXO 2:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: UTILIDAD DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMPARADO CON EL HEMOCULTIVO COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN SEPSIS NEONATAL TARDIA

Guadalajara, Jalisco a ____ de _____ de 2018

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se me ha explicado que la finalidad del estudio consiste en identificar a los recién nacidos con infección en la sangre a través de la toma de dos pequeñas muestras, en una de ellas se estudiará el tamaño de las plaquetas y otra se enviará a laboratorio para determinar el crecimiento de gérmenes en la sangre. Es muy importante poder realizar el diagnóstico de infección en los bebés de manera rápida puesto que los procesos infecciosos constituyen una causa muy importante de enfermedad en los bebés y realizar el diagnóstico nos permite disminuir el riesgo de complicaciones.

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

PROCEDIMIENTO: Se me informó que el estudio consiste en revisar el expediente y tomar una pequeña muestra de sangre del bebé, realizando un pequeño piquete en las venas de sus brazos o piernas, procedimiento que se realiza habitualmente en todos los bebés con datos sugerentes de infección. El personal que tomará la muestra será personal médico y de enfermería capacitado. La sangre obtenida se analizará en el laboratorio y los resultados serán recabados por el médico tratante y el investigador. Las muestras serán desechadas una vez terminado el estudio.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: Entiendo que el "piquete" podría ocasionar un poco de dolor o la aparición de un pequeño "morete" en el sitio donde se realizó el procedimiento de manera transitoria.

BENEFICIOS: Se que la toma de la muestra permitirá determinar con mayor seguridad si el bebé está cursando con una infección y que de esta manera se puede iniciar rápidamente el tratamiento que requiere mi bebé.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi bebé y las posibilidades de tratamiento.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Se me informó que todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este estudio es confidencial, en caso de publicar los resultados del estudio los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO.

POR TANTO, YO _____ AUTORIZO QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

NOMBRE Y FIRMA DE AMBOS PADRES O
TUTORES O REPRESENTANTE LEGAL

DRA. VICTORIA JOSEFINA RIOS VARGAS
ACEPTANTE

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dra. Victoria Josefina Rios Vargas, residente de neonatología en esta unidad, celular 3318951591; Dra. Bertha Alicia Sandoval Pérez, médico adscrito a la unidad, celular 3314504101 y/o Dr. Juan Carlos Barrera de León, director de educación e investigación en salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3336683000.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

