



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”  
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA**

**“DESCRIPCION DE LOS CRITERIOS UTILIZADOS PARA EL  
DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN LOS RECIEN  
NACIDOS PRETERMINO NACIDOS EN EL INPER”**

**T E S I S**

**Para obtener el título de:**

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DR. XAVIER PEREZ URBINA  
R V NEONATOLOGIA**

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DRA. MARIANA CANSECO HERRERA  
DIRECTOR DE TESIS**



**MÉXICO, D. F. 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**“DESCRIPCION DE LOS CRITERIOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNOSTICO  
DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN LOS RECIEN NACIDOS  
PRETERMINO CON ANTECEDENTE DE RUPTURA PREMATURA DE  
MEMBRANAS Y/O CORIOAMNIONITIS MATERNA NACIDOS EN EL INPER.**

---

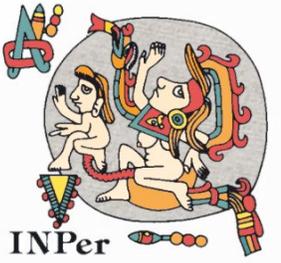
**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ**  
PROFESOR TITULAR

---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARIANA CANSECO HERRERA**  
DIRECTOR DE TESIS



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por concederme otro logro en mi vida.

A mi madre, padre y hermano quienes desde la distancia me tienen siempre en su corazón.

A mi esposa e hijos que son el motivo que me impulsa a seguir adelante.

A la doctora Mariana Canseco por ser una amiga incondicional.

## INDICE GENERAL

1. Resumen.....	1
2. Marco teórico.....	9
3. Justificación.....	26
4. Planteamiento del problema.....	28
5. Pregunta de investigación.....	29
6. Objetivos.....	30
7. Diseño del estudio.....	31
8. Material y métodos.....	32
9. Aspectos éticos.....	33
10. Resultados.....	34
11. Discusión.....	36
12. Conclusiones.....	38
13. Referencias bibliográficas.....	39
14. Apéndice.....	47

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal temprana es una de las principales enfermedades que ponen en riesgo la vida de los recién nacidos, en todo el mundo fallecen 5 millones de recién nacidos al año y de éste el 98% sucede en los países en desarrollo, con una frecuencia de sepsis neonatal entre el 20 al 40%, asociándose a la ruptura prematura de membranas (RPM) hasta el 33%. El recién nacido con fiebre es un problema médico común, para diferenciar entre aquellos que tienen una infección bacteriana grave y aquellos con una infección bacteriana localizada o una infección viral puede llegar a ser un desafío para el clínico.

**Objetivo:** Describir los criterios utilizados para realizar diagnóstico de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino con factores de riesgo materno.

**Material y métodos:** Se realizara la revisión de expedientes de recién nacidos prematuros con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, cuyas madres hubieran tenido antecedente de RPM y/o corioamnionitis. Se describirán las características clínicas y resultados de las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico. Se utilizó estadística descriptiva para los resultados.

**Resultados:** Se estudiaron 62 recién nacidos pretérmino con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, la relación por sexo fue 29 (46.8%) mujeres y 33 (53.2%) hombres con edad gestacional media de 32.5 semanas de gestación (SDG)  $\pm$  3.4

y peso de 1,692.4 g  $\pm$  676. El antecedente de corioamnionitis se presentó en 25 casos (40.3%) y la ruptura prematura de membranas en 27 madres de los RN con sepsis y 38 de las madres de los RN sin sepsis. En 10 casos se descartó el diagnóstico de corioamnionitis en la mama después de realizado el diagnóstico de sepsis en el neonato. Los métodos diagnósticos utilizados en todos los casos fueron, las manifestaciones clínicas, de las cuales la mas frecuente fue la fiebre (71%), taquicardia (58.1%) y la ictericia (53.2%), de las pruebas complementarias, se realizó BH, PCR y hemocultivo.

Conclusiones: El diagnóstico de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino continúa siendo un gran reto para la medicina, no existe un adecuado consenso en los criterios esperados en las primeras horas de vida de los neonatos prematuros. Aun en un mismo centro, los criterios tomados para el diagnóstico no fueron homogéneos, por lo que sugerimos realizar alguna escala de medición que permita un diagnóstico mas objetivo. Se requieren de métodos mas precisos y confiables que ayuden a la buena práctica clínica.

Palabras clave: Recién nacido pretérmino, sepsis neonatal temprana, métodos diagnósticos, INPer.

## 1. SUMMARY

**Introduction:** Early neonatal sepsis is a major disease threatening the lives of newborns worldwide. 5 million newborns die a year and 98% of it occurs in developing countries, with a neonatal sepsis rate from 20 to 40% associated with premature rupture of membranes (PROM) to 33%. A newborn with fever is a common medical problem to differentiate between those who have a serious bacterial infection and those with a localized bacterial infection or a viral infection can be a challenge for the clinician.

**Objective:** To describe the criteria used for early diagnosis of neonatal sepsis in preterm infants with maternal risk factors.

**Material and methods:** We performed the review of records of premature infants with a diagnosis of early neonatal sepsis whose mothers had a history of RPM and / or chorioamnionitis. Describe the clinical features and results of diagnostic tests used for diagnosis. Descriptive statistics for the results.

**Results:** We studied 62 preterm infants with early diagnosis of neonatal sepsis, the sex ratio was 29 (46.8%) women and 33 (53.2%) men with a mean gestational age of 32.5 weeks gestation (SDG) and weight of  $\pm 3.4$  1692.4 g  $\pm 676$ . The background was presented in 25 cases chorioamnionitis (40.3%) and premature rupture of membranes in 27 mothers of infants with sepsis and 38 mothers of

neonates without sepsis. In 10 cases the diagnosis was ruled out chorioamnionitis in the breast after the diagnosis of sepsis in the neonate. The diagnostic methods used in all cases were, clinical manifestations, of which the most frequent was fever (71%), tachycardia (58.1%) and jaundice (53.2%) of the additional testing was conducted BH, PCR and blood cultures.

Conclusions: Early diagnosis of neonatal sepsis in preterm infants remains a major challenge for medicine, there is no adequate consensus on the criteria expected in the first hours of life in preterm infants. Even in the same center, the criteria taken for diagnosis were not homogeneous, so we suggest making a measurement scale that allows a more objective diagnosis. They require more accurate and reliable methods that help the good clinical practice.

Keywords: premature newborn, early neonatal sepsis, diagnostic methods, INPer.

## 2. MARCO TEORICO

La sepsis neonatal es una bacteremia acompañada de compromiso hemodinámico y signos sistémicos de infección. El sistema inmune parece funcionar de forma subóptima durante el periodo neonatal por inmadurez.<sup>1</sup> La sepsis neonatal continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en el recién nacido, y particularmente en los recién nacidos pretérmino y con bajo peso.

Uno de los principales problemas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales es la sepsis neonatal, puede ir del 2-50%.<sup>(1,3)</sup> la cual puede ser clasificada en temprana (menos de 72 horas) y tardía (mayor de 72 horas) con sus dos variantes: la nosocomial y la adquirida. Existen factores de riesgo para su presentación clasificados en maternos, neonatales y ambientales.  
(1,2)

La detección oportuna de la sepsis neonatal constituye un gran reto para el pediatra y el neonatólogo, debido a que el recién nacido presenta pocas manifestaciones clínicas y todas son inespecíficas, lo cual condiciona con frecuencia que el tratamiento se realice en forma tardía.

La sepsis neonatal temprana es una de las principales enfermedades que ponen en riesgo la vida de los recién nacidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en todo el mundo fallecen 5 millones de recién nacidos al año y de esto el 98% sucede en los países en desarrollo. Las principales causas de muerte reportadas son las enfermedades infecciosas, con una frecuencia de sepsis neonatal entre el 20 al 40%, asociándose la ruptura prematura de membranas (RPM) hasta en el 33%. A nivel internacional, la frecuencia de sepsis

neonatal se reporta entre 5 a 6 casos por cada 1,000 recién nacidos (RN) vivos (3), en México, la mortalidad por sepsis neonatal es de 8.5 casos por cada 1,000 RN vivos, ocupando la segunda causa de muerte durante este periodo de la vida (3).

Durante el período neonatal la principal causa etiológica continúa siendo las bacterias Gram negativas entre ellas se encuentran *E.coli*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp* y se observa un incremento de la presencia de *Streptococcus* del grupo B entre un 50% a un 80%. (5).

En la actualidad la sepsis neonatal es uno de los principales problemas de salud en las unidades de cuidados intensivos neonatales, sobre todo en los recién nacidos pretérmino con factores de riesgo asociados como los antes mencionados. Se cuenta con varias pruebas diagnósticas que presentan baja especificidad y sensibilidad y en el caso de marcadores biológicos que puedan ser utilizados como predictivos son escasos y únicamente de utilidad en investigación.

La evidencia reciente sugiere que sólo existe una limitada precisión de las pruebas hematológicas para el diagnóstico de las infecciones en neonatos.(1, 2). Se ha propuesto que los nuevos y más sofisticados exámenes de laboratorio como las interleucinas (IL) -6, IL-8 y procalcitonina, permitiría el diagnóstico de la sepsis cada vez más tempranamente (3, 4) Sin embargo, la fiabilidad de estas pruebas son cuestionables, se requiere una evaluación adicional en la población de pacientes prematuros. Además, en la práctica clínica con recursos limitados, tales pruebas no están disponibles en todos los centros de atención neonatal.

- Sepsis neonatal

La sepsis neonatal se clasifica de acuerdo al tiempo de presentación en sepsis temprana y tardía, la sepsis neonatal temprana se presenta en aquel neonato con los factores de riesgo ya mencionados, y con evidencia clínica o paraclínica de infección durante los primeros cinco días de vida extrauterina, y la sepsis neonatal tardía se presenta en aquel neonato con factores de riesgo, y con evidencia clínica o paraclínica de infección después del quinto día de vida extrauterina.

La fuente principal de bacterias en esta etapa de la vida son las adquiridas por medio de la transmisión vertical, definiéndose a la sepsis neonatal de transmisión vertical como la infección adquirida a través de la madre y que se manifiesta dentro de las primeras 72 h de vida, asociados a los gérmenes propios del tracto genital femenino (4).

Dentro de los factores de riesgo que se han asociado con sepsis neonatal secundaria a la transmisión vertical de estas bacterias se encuentran los siguientes: Se debe considerar como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis en neonatos los hijos de madres con ruptura de membranas mayores de 18 horas de evolución, la corioamnionitis materna, la infección de vías urinarias (IVU) activa y sin tratamiento al momento del parto, la fiebre materna en las últimas 24 horas o la infección materna activa al momento del parto, parto prematuro desencadenado sin causa aparente, el antecedentes de parto pretérmino previo o abortos espontáneos, y los recién nacidos con asfixia perinatal (3).

Se especificarán cada uno de los factores de riesgo asociados a sepsis más frecuentes en la población de recién nacidos pretérmino que son atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

- Corioamnionitis

Cada vez se describe con más frecuencia el cuadro de corioamnionitis subclínica en el cual se evidencia únicamente los cambios mínimos inflamatorios al realizar el estudio histopatológico de la placenta o elevación de los marcadores biológicos de la cascada inflamatoria a nivel fetal, hasta el 10% de los pacientes no presentan ninguna sintomatología. La corioamnionitis se presenta entre el 1 al 5% de los embarazos a término y hasta el 25% de los pretérmino la vía de transmisión comúnmente involucrada es la ascendente, diversos estudios han identificado a factores concomitantes, los más comunes asociados son: la adolescencia, el bajo nivel socioeconómico, los numerosos exámenes vaginales, el trabajo de parto prolongado, la ruptura prematura de membranas (RPM) y la monitorización fetal invasiva (1).

- Ruptura prematura de membranas

Es la ruptura que ocurre antes de que inicie el trabajo de parto, la cual se encuentra en aproximadamente entre el 1 al 3% de todos los embarazos y hasta el 30 al 40% de los nacimientos pretérmino, constituye una causa importante de corioamnionitis e infecciones neonatales y se denomina ruptura prolongada cuando tiene una duración mayor a 24 h previas al momento del nacimiento (6).

En los partos pretérmino con RPM, el riesgo clínicamente evidente de corioamnionitis parece ser mayor en las primeras 72 h, y disminuye con la mayor edad gestacional, los reportes en la literatura científica indican que la infección subclínica puede estar presente antes de la RPM y ser la causa de esta

complicación. Las proteasas secretadas por los microorganismos o secundaria a la respuesta inflamatoria pueden alterar la estructura de la membrana, lo que resulta en la ruptura o el inicio del trabajo de parto prematuro. El riesgo de ruptura prematura de membranas es mayor en las mujeres que se encuentran colonizadas con organismos patógenos conocidos, incluyendo el *Streptococcus* del grupo B (EGB).

Debido a la asociación de corioamnionitis y RPM, el uso profiláctico de los antimicrobianos ha sido estudiado ampliamente, los resultados apoyan la disminución del riesgo de desarrollar corioamnionitis cuando se instaura un tratamiento antimicrobiano preventivo. En la RPM, el riesgo de infección neonatal, puede estar asociada con la presencia de infección materna, y también con la edad gestacional al momento del parto. Mercer y cols., (7) demostraron que la terapia antimicrobiana prolongada durante el embarazo en las mujeres con factores asociados a la RPM, disminuye el riesgo de sepsis neonatal hasta en un 30%.

El adecuado diagnóstico y seguimiento de las madres consideradas de alto riesgo, y el uso de antibióticos periparto han sido determinantes en el pronóstico de los recién nacidos.

Debido a que las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son inespecíficas, para poder establecer un diagnóstico precoz, se han realizado esfuerzos para su detección, estableciendo parámetros paraclínicos como la cuenta leucocitaria, la proteína C reactiva elevada (PCR), el incremento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y otros más; sin embargo, éstos son inespecíficos y de poca ayuda. (3-5) Existen otros marcadores de la respuesta inflamatoria que se

elevan durante los procesos infecciosos, como el factor de necrosis tumoral, las interleucinas 1, 6 y 8, que a pesar de ser confiables difícilmente se encuentran al alcance de todos los hospitales debido a su elevado costo.(5,6) Es indispensable contar con biomarcadores diagnósticos y pronósticos de sepsis neonatal que son o serán de gran utilidad para el manejo de los recién nacidos pretérmino con factores de riesgo, y no esperarse a que presenten síntomas clásicos de sepsis y su pronóstico se vea empobrecido por no contar con biomarcadores adecuados, se mencionaran algunos de ellos:

### **1. Pruebas diagnósticas específicas (3,10,13).**

- a. Cultivo de sangre. El aislamiento de la bacteria en sangre o en líquido cefalorraquídeo es el método estándar para diagnosticar la sepsis neonatal.
- b. Cultivo de líquido cefalorraquídeo.
- c. Cultivo de orina. En el neonato <24 horas no es necesario, por la baja incidencia de infección urinaria en este grupo etáreo (10,14).
- d. Cultivos superficiales, aspirado gástrico y aspirado traqueal.
- e. Detección del antígeno bacteriano. Mediante prueba de aglutinación de partículas de látex. Existen pruebas para estreptococos del grupo B, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* (10).

### **2. Pruebas diagnósticas no específicas (3,10,13).**

- a. Recuento y fórmula de células blancas.
  - La neutropenia es el mejor predictor de sepsis; la neutropenia en un recién nacido con fiebre es muy sugerente de enfermedad bacteriana. La hipertensión

materna, asfixia perinatal y hemorragia intraventricular también pueden causar neutropenia significativa.

- La neutrofilia no se correlaciona bien con la sepsis neonatal; puede ser secundaria a fiebre materna intraparto, estrés en el trabajo de parto o enfermedad hemolítica del recién nacido.
- La proporción de neutrófilos inmaduros respecto a neutrófilos totales (cociente I/T)  $>0.20$  es predictiva de enfermedad bacteriana neonatal, pero también puede deberse a fiebre materna y a estrés en el trabajo de parto.
- Las vacuolas de los neutrófilos y las granulaciones tóxicas también sugieren infección bacteriana.

b. Proteína C reactiva (PCR). Los valores normales son  $<1.6\text{mg/dL}$  durante los dos primeros días y  $<1\text{mg/dL}$  en los siguientes. La falta de respuesta de la PCR puede ser un signo de mal pronóstico. La normalización de una PCR elevada puede ayudar a determinar la respuesta al tratamiento antimicrobiano y duración del mismo.

c. Velocidad de sedimentación globular. El valor normal es igual al día de vida más 3 mm/h hasta un máximo de 15 mm/h.

d. Examen citoquímico y tinción Gram del líquido cefalorraquídeo. Los valores normales del líquido cefalorraquídeo se describen en el cuadro # 1.

e. La tinción Gram puede ser empleada para otros líquidos como el amniótico o la obtenida por aspiración gástrica<sup>10</sup>.

f. Pruebas diversas. Se han utilizado distintas pruebas indirectas, entre las que se incluyen: determinación de las concentraciones de IgM sérica, fosfatasa alcalina

leucocitaria, fi bronectina, haptoglobina e inhibidor de la elastasa- alfa-proteinasa y test lisado de l mulo para la detección de endotoxinas.

g. Estudios radiológicos. La radiografía de tórax es útil en los casos que presentan neumonía asociada, aunque con frecuencia es imposible distinguir la neumonía por estreptococos del grupo B o Listeria de la enfermedad por membrana hialina no complicada.

h. Otros estudios. Examen de la placenta y de las membranas fetales para descartar una posible corioamnionitis.

En el cuadro, se pueden apreciar la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de las diferentes pruebas que se solicitan normalmente en la sepsis neonatal.

En el cuadro # 1, se pueden apreciar la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de las diferentes pruebas que se solicitan normalmente en la sepsis neonatal, reportadas en el trabajo del Dr. Nelson Patiño Cossio

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Hemocultivo	11 – 38	68 – 100	90 – 100	72 – 100
Leucocitos <5000 >30000/	17 – 90	31 – 100	50 – 86	60 – 89
Cociente I/T >0.02	81	45	23	92
PCR >10mg/L	37	95	63	87
IL-8 >70pg/mL	77	76	42	94
Cociente I/T >0.02 + PCR >10mg/L	89	41	24	94
IL-8 >70pg/mL + PCR >10mg/L	91	74	43	98
16 S RCP	96	99.4	88.9	99.8

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; RCP: reacción en cadena de la polimerasa.

- Biomarcador de sepsis

En el estudio publicado por Shmuel Arnon, analiza los principales marcadores diagnósticos, incluyendo nuevas opciones reportadas en la literatura, resultando sensibilidad, especificidad, valores predictivos mostrados en la tabla 2. La alteración en los componentes de la BH en la sepsis puede tener un valor predictivo (PPV) tan bajo como 11% [1]. Esto puede explicarse por la variabilidad inter-observador en la identificación de los neutrófilos inmaduros y maduros [8], Okascharoen et al. [6] ah ideado y probado un sistema de puntuación para el diagnóstico de sepsis tardía en recién nacidos prematuros compuesto por los siguientes cinco indicadores clínicos: hipotensión, hipotermia, hipertermia, dificultad respiratoria, presencia de catéter umbilical venosos entre 1 y 7 días o más de 7 días, y los dos siguientes parámetros hematológicos: neutrófilos inmaduros mayor del 1% y recuento de plaquetas inferior a 150,000. La puntuación clínica tuvo una aceptable predictivo de rendimiento [PPV del 43%, valor predictivo negativo (VPN) 96%]. La adición de proteína C-reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular tuvieron una sensibilidad alta (95%) pero una baja especificidad (18)

#### Reactantes de fase aguda

Reactantes de fase aguda son péptidos endógenos producidos por el hígado como parte de una respuesta inmediata a una infección o lesión de los tejidos. El

más utilizado en los recién nacidos es la PCR [24-27]. Teniendo en cuenta que hay un desfase de 12 a 24 h en la respuesta de la PCR a las infecciones, algunos médicos lo utilizan en combinación con otro marcador sérico como las interleucinas [26,27]. La especificidad de la PCR es baja para la sepsis de inicio temprano (EOS), como una serie de condiciones pre-natal (fiebre materna, sufrimiento fetal o trabajo de parto complicado) puede conducir a su elevación, en ausencia de infección sistémica. Estudios recientes, utilizando los valores de PCR de corte de 1,2 a 6 mg / dl para diagnosticar la sepsis y como guía en la duración de la terapia en sepsis neonatal, mostró una especificidad entre el 84-96% y un VPN de rango 93-99%. La práctica clínica de la utilización de los valores más altos de corte CRP redujo el número de días de antibióticos sin evidencia de recidiva de la infección [24,25,27]. Procalcitonina (PCT) es un reactivo de fase aguda producida por los monocitos y los hepatocitos. PCT comienza a elevarse 4 h después de la exposición a la endotoxina bacteriana, los picos de seis a ocho, y se mantiene elevada por lo menos 24 h [28]. En los adultos, se ha utilizado durante casi una década para diagnosticar la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica, para determinar la progresión de la infección de sepsis y shock séptico, para evaluar la respuesta al tratamiento, y para estimar el pronóstico [28]. Un número de estudios recientes de recién nacidos prematuros confirmó que la PCT en comparación con la PCR y las citocinas proinflamatorias tiene una sensibilidad igual o mejor para el diagnóstico de sepsis tardía, pero con valores más bajos del VPN y la razón de verosimilitud [9-11,29] (cuadro 2). En el año de 1993, Assicot y cols., reportaron concentraciones altas de procalcitonina en la sepsis neonatal, la procalcitonina también se correlacionó con la gravedad de la infección, y

disminuyo rápidamente, posterior al inicio del tratamiento (Ugarte). Desde el año de 1993, se han efectuado numerosos estudios sobre la utilidad de la procalcitonina como biomarcador de infección en adultos, niños y recién nacidos (9).

Un estudio reciente mostró que el PCT había una utilidad menor diagnóstica (sensibilidad 81,4%, especificidad 80,6%) en el momento de la sospecha de sepsis. Por lo tanto, el PCT no es suficientemente fiable como para ser el único marcador de LOS, pero puede ser útil como parte de una evaluación de sepsis en un recién nacido [11]. La utilidad de diagnóstico de la PCT en sepsis neonatal temprana está limitado por su rápido aumento fisiológico endógeno postnatal [30,31]. Por esta razón, relacionada con la edad nomogramas de los valores de PCT fueron propuestas durante los primeros días de vida [30]. En resumen, el nivel del PCT se eleva durante el EOS y LOS y su utilidad diagnóstica global es comparable con la PCR

Durante las infecciones microbianas se induce un incremento en la expresión génica CALC-1 y posteriormente se liberan los precursores de la calcitonina de todos los tejidos y tipos de células en el cuerpo (8), en las infecciones bacterianas, el aumento de las concentraciones de procalcitonina es del rango de los picogramos y las concentraciones en plasma fluctúan de 1 a 1,000 ng/mL. Este incremento se relaciona a menudo con la severidad de la enfermedad y con la mortalidad (9), el incremento de la concentración de procalcitonina es más rápido que los incrementos de la proteína C reactiva (PCR), hay algunos reportes donde detectaron a la procalcitonina en plasma a las dos horas después de la inyección

de endotoxinas (11), con un pico de concentración máximo dentro de las 6 a 8 h, las concentraciones de procalcitonina alcanzan una meseta después de aproximadamente 12 h de exposición al estímulo.

La procalcitonina y la PCR disminuyen a concentraciones consideradas como normales después del segundo al tercer día y del 3 a los 7 días respectivamente. Esta inducción rápida y específica de la procalcitonina después de un estímulo adecuado en los pacientes con infecciones bacterianas graves o sepsis, sugiere una función fisiológica de la procalcitonina en la respuesta inmune en fase aguda (10). En la actualidad, no está claro si la procalcitonina es una citocina, una hormona, o una proteína de fase aguda, ya que tiene características de todos estos mediadores biológicos (12).

El valor de la procalcitonina como marcador de infección bacteriana en los recién nacidos es complicado por el incremento fisiológico de la procalcitonina durante los primeros días de vida, un incremento en las concentraciones de procalcitonina se ha observado en los recién nacidos sanos, en las primeras horas de vida con un pico entre las 18 a 30 horas de vida extrauterina, a partir de entonces las concentraciones vuelven a la normalidad entre las 42 a 48 h (13). Las concentraciones de referencia en los adultos se pueden aplicar a partir de los 3 días después del nacimiento no antes. Assumma y cols., (14) sugieren que el incremento postnatal de la procalcitonina indica un paso transplacentario de procalcitonina materna. Sin embargo, se han detectado concentraciones mayores de procalcitonina en sangre de cordón umbilical cuando se comparan con las

concentraciones de procalcitonina materna al momento del nacimiento, incluso se han observado mayores concentraciones a las 24 a 48 h de vida en los recién nacidos, concluyéndose que el incremento en la concentración de la procalcitonina no se puede explicar por el paso transplacentario (15).

Amiloide A sérico (AAS) es una proteína de fase aguda inducida por las citoquinas inflamatorias IL-1 e IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), una en respuesta al lipopolisacárido (LPS) de las infecciones bacterianas por gram-negativos. Hay un fuerte incremento en los niveles de SAA 8 a 24 h después del inicio de la sepsis. Arnon et al. [12] demostraron que SAA había una mayor precisión diagnóstica que la PCR para sepsis neonatal temprana. (5 horas después del nacimiento) (tabla 2). Sin embargo, el parto vaginal produce una elevación transitoria de los niveles de SAA, incluso más alto que el punto de corte para la detección de sepsis [32], podría afectar a la precisión diagnóstica de la AAS en la sepsis de inicio temprano.

El mismo grupo de investigadores demostró que los niveles de SAA en sepsis tardía tenía una elevada sensibilidad y VPN, lo que sugiere que puede ser un marcador superior en comparación con la PCR [13] (Tabla 2). Recientemente, una rápida medición de AAS ha sido facilitada por el desarrollo de un kit totalmente automatizadas que no requieren de instrumentación especializada y se puede hacer en cualquier laboratorio de servicios [12]. La proteína de unión al lipopolisacárido (LBP), un 50-kDa proteínas de fase aguda, se sintetiza principalmente en el hígado. Se une con alta afinidad al LPS en el plasma, las transferencias a LPS unido a la membrana o soluble CD14, y modula la activación

microbiana inducida por la respuesta inflamatoria del huésped [33]. Recientemente se ha informado de que LBP tiene una mejor sensibilidad y especificidad para la detección de sepsis de LPS-soluble, CD14 complejos, y PCT en EOS, pero igualmente eficaz a la PCR en la detección de sepsis de los bebés de más de 48 h [14] (Tabla 1). Una serie de proteínas de fase aguda como  $\alpha$ 1-antitripsina, la fibronectina, la haptoglobina, la lactoferrina, neopterina, entre otras-a proteínas inhibidoras (IAIP), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y antitrombina han sido evaluadas en relación a la sepsis neonatal [34]. A pesar de estas proteínas de fase aguda pueden ser biomarcadores candidatos para la sepsis, ninguno ha sido habitualmente utilizado en la clínica o estudio a gran escala.

#### Antígenos de superficie celular

En los últimos años, el análisis de citometría de flujo de antígenos de superficie celular [CD11b, FCG receptores I-III (CD64, CD32, CD16 y), CD69] ha llevado a cabo para detectar sepsis congénita, EOS y LOS [15,16,35]. Para la detección de EOS, CD64 ha demostrado tener una sensibilidad del 81% y un VPN de 89% [15] (Tabla 1). Veinticuatro horas después de la aparición de la sepsis, la sensibilidad y VPN se elevó a 96 y 97%, respectivamente. Un gran estudio de cohortes, la evaluación de dos de neutrófilos (CD11b y CD64) y dos marcadores de superficie de los linfocitos (CD25 y CD45RO) para el diagnóstico de la LOS, demostró que CD64 tiene la mayor sensibilidad (95-97%) y especificidad (88-90%) para la

detección de sepsis en el inicio de la infección y 24 horas más tarde [16] (Tabla 1). La combinación de CD64 con la IL-6 o PCR mejorado aún más la capacidad de diagnosticar las infecciones localizadas y mejorado la sensibilidad y VPN de 100% [31]. En respuesta a la infección, los prematuros aumentan el número de células de las poblaciones linfocitarias (CD3, CD19, CD25, CD26, CD71 y) y el antígeno leucocitario humano (HLA)-DR expresión en monocitos, neutrófilos y regular alza los antígenos de superficie (CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD33, CD64 y CD66b) [35,36]. Sin embargo, hasta la fecha, no existen marcadores de superficie celular solo o en combinación han sido probados y han demostrado ser suficientemente sensibles y específicos para permitir que los neonatólogos a suspender el tratamiento antibiótico en un niño con signos clínicos sugestivos de infección. Además, el análisis de marcadores de superficie celular en el contexto clínico requiere de equipo especializado y personal calificado. Las muestras de sangre, deben ser procesadas de inmediato para evitar la apoptosis de los neutrófilos y regulación a la baja de las moléculas de la superficie [36]. Esto limita la aplicación práctica de esta tecnología en el ámbito clínico

### Quimiocinas y citocinas

La regulación y el tráfico de leucocitos en los tejidos del cuerpo específicas son principalmente controlados por las quimiocinas y citocinas, que se divide principalmente en dos subconjuntos. Citocinas proinflamatorias [IL-2, IL-6, interferón (IFN) g, TNFa] que son los principales responsables de iniciar una defensa eficaz contra los patógenos exógenos y citoquinas anti-inflamatorias (IL-4

e IL-10) que son cruciales para la regulación negativa de el proceso inflamatorio exacerbado y el mantenimiento de la homeostasis para el buen funcionamiento de los órganos vitales. Un estudio que analiza 127 episodios presuntos de sepsis de inicio tardío en recién nacidos de peso muy bajo al nacer encontró dos citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias significativamente mayor en los lactantes infectados en comparación con los bebés no infectados [37]. La muy corta vida media de citocinas circulantes aumenta el riesgo de resultados falsos negativos. Por esta razón, IL-8 en sangre entera (intra y extracelular IL-8) [17] (Tabla 1) o citoquinas combinado con otros fuertes marcadores de inflamación [9,38] han sugerido como una mejor herramienta de diagnóstico. Un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de 1,291 niños sospechosos de sepsis de inicio temprano, con por lo menos un signo clínico, demostró que el uso de IL-8 más de 70 pg/mL y / o PCR de más de 10 mg/L para el diagnóstico de sepsis reduce significativamente la terapia con antibióticos 49,6 a 36,1% (P <0,05) y el aumento de la utilidad diagnóstica de estos marcadores [18] (Tabla 2). Los casos sin infección se perdieron y no hubo diferencias significativas en la precisión diagnóstica entre el grupo no tratado y el grupo control [18]. En los niños de peso muy bajo al nacer con sospecha de sepsis, plasma IL-10 (> 208 ng / l), IL-6 (> 168 ng / l), y la regulación de la activación de células T normales expresadas y secretadas (RANTES) (<3.110 ng / l ) tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100, 97, 85 y 100%, respectivamente, para la identificación de los pacientes infectados que posteriormente desarrollaron coagulación intravascular diseminada [39]. Otro estudio reciente realizado por el mismo grupo de investigadores reveló que cuatro marcadores de un grupo de quimiocinas y

citocinas clave (IP-10, MIG, IL-6, IL-10) alcanzaron una sensibilidad de más del 80% y una especificidad de más de 75%, para la detección de sepsis para cada marcador de la prueba. Entre ellos, el IP-10 con un valor de corte de al menos 1,250 pg/mL, tuvo la mayor sensibilidad (93%) y especificidad (89%) [40]. Debido a la disminución rápida de estos biomarcadores inflamatorios después de la aparición de sepsis, 24 h mediciones tenían menor valor predictivo que los de 0 h. El uso de múltiples marcadores en combinación sólo marginalmente mejorado la sensibilidad de la IP-10 por 0-7%, pero afectado negativamente a la especificidad de 13-50% [40]. Debido a los costos de procesamiento, la mayoría de las quimioquinas y citoquinas no se utilizan habitualmente para la identificación de la sepsis neonatal o para predecir la gravedad y evolución de la infección. La medición de la IL-8 en la orina recientemente ha demostrado ser un socio fiable y una alternativa eficaz para la detección de sepsis neonatal [41].

Tabla 2

Diagnostic test [reference]	No. of patients	No. of infected patients	EOS/LOS	Cutoff value	Sensitivity (%)	Positive LR	NPV (%)
Clinical+CBC+CRP+ mESR [7]	220	60	LOS	NA	95	1.61	91
IL-6+CRP [9]	92	37	LOS	60 pg/ml, 1.4 mg/dl	92	1.56	80
PCT+CRP [10]	85	28	LOS	0.5 µg/l, 1 mg/dl	93	1.18	80
PCT [11]	100	61	LOS	0.59 µg/l	81	4.26	72
SAA [12]	104	23	EOS	0.8 mg/dl	96	19	99
CRP [13]	116	42	LOS	1 mg/dl	32	10.6	74
SAA [13]	116	42	LOS	1 mg/dl	95	13.5	97
CRP [14]	25	8	EOS	2.1 mg/dl	88	99.9	96
LPB [14]	25	8	EOS	21.5 mg/l	100	16.6	100
LPB [14]	22	8	LOS	17.1 mg/l	92	8.3	97
CD64 [15]	338	115	EOS	6136 antibody PE molecules bound/cell	79	7.18	89
CD64 [16]	110	32	LOS	4000 antibody PE molecules bound/cell	95	12	97
IL-8 [17]	249	61	EOS	18.000 pg/ml	97	19.4	99
IL-8+CRP [18]	1291	13	EOS	70 pg/ml, 1mg/dl	80	6.15	93
PCR, 16S rRNA [19]	172	8	LOS	NA	100	50	98

CBC, complete blood count; CRP, C-reactive protein; EOS, early onset sepsis; IL, interleukin; LPB, lipopolysaccharide-binding protein; LOS, late onset sepsis; LR, likelihood ratio; mESR, micro erythrocyte sedimentation rate; NA, not available; NPV, negative predictive value; PCR, polymerase chain reaction; PCT, procalcitonin; PE, phycoerythrin; rRNA, ribosomal ribonucleic acid; SAA, serum amyloid A.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El periodo neonatal temprano se extiende desde el nacimiento hasta el séptimo día de vida y constituye el periodo con mayor morbimortalidad perinatal.(1) La sepsis neonatal generalmente es secundaria a transmisión de patógenos maternos al neonato.(2) Durante el embarazo y hasta la ruptura de membranas el feto se encuentra relativamente protegido de la flora bacteriana de vagina por las membranas corioamnióticas, aunque se han identificado vías de transmisión alternativas como son: la amniocentesis, el cerclaje cervical, biopsia de vellosidades coriónicas, toma de muestra sanguínea percutánea fetal e infección neonatal transplacentaria.2 Sin embargo, un adecuado esquema de antibioticoterapia intraparto puede disminuir la incidencia de sepsis neonatal en pacientes con factores de riesgo conocidos.(1,9) La sepsis neonatal es una bacteremia acompañada de compromiso hemodinámico y signos sistémicos de infección. El sistema inmune parece funcionar de forma subóptima durante el periodo neonatal por inmadurez.1 La sepsis neonatal continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en el recién nacido, y particularmente en los recién nacidos pretérmino y con bajo peso. La mortalidad de los neonatos con sepsis puede ir del 2-50%.(1,3)

En las últimas décadas se han estudiado diversos marcadores de infección neonatal, fundamentalmente índices leucocitarios y reactantes de fase aguda, algunos de los cuales se utilizan de manera habitual en la práctica clínica. Sin

embargo, ninguna prueba de laboratorio ha demostrado ser capaz de proporcionar un diagnóstico suficientemente fiable y precoz, por lo que se siguen buscando nuevos marcadores de infección (2,3).

La ruptura prematura de membrana se encuentra en aproximadamente el 1-3% de todos los embarazos y hasta el 30-40% de los nacimientos pretérmino, constituyendo una de las causas más importantes de corioamnioitis e infecciones neonatales. La corioamnioitis se asocia aproximadamente con un 50% de los partos prematuros antes de la semana 30 de gestación, y representan el 70% de las muertes perinatales y el 50% de la morbilidad neurológica a largo plazo, y aumenta el riesgo de sepsis neonatal temprana.

Se reportan, a nivel mundial 5 millones de muertes neonatales al año, 98% sucede en países en desarrollo, siendo las principales causas las enfermedades infecciosas. En México mueren 8.5 por cada 1000 RN vivos por sepsis y es la segunda causa de muerte neonatal. La sepsis se presenta en el 25% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales con una mortalidad del 5 al 15%.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal temprana es una de las principales enfermedades que ponen en riesgo la vida del recién nacido en las primeras horas de vida. La frecuencia de sepsis neonatal en países en desarrollo se reporta entre el 20 al 40%, asociándose a la ruptura prematura de membranas (RPM) a sepsis neonatal temprana con tasas de mortalidad neonatal de hasta 33% cuando concurren con fiebre materna y bajo peso al nacer.

Los métodos diagnósticos de sepsis más utilizados son la biometría hemática completa, la determinación de Proteína C Reactiva, la eritrosedimentación globular, la punción lumbar, el examen de orina, los cultivos, etc., y junto con el cuadro clínico todos ellos son muy inespecíficos y únicamente de limitado valor diagnóstico, lo cual unido su elevada incidencia dificulta el diagnóstico precoz y obliga a tratar empíricamente a muchos neonatos con antibióticos intravenosos.

Los neonatos con riesgo o sospecha clínica de infección reciben rápidamente antibióticos intravenosos, pero a costa de tratar a muchos de ellos de manera innecesaria. Por ello son precisas pruebas complementarias suficientemente sensibles y específicas para ayudar al clínico en la toma de decisiones.

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son los criterios utilizados para el diagnostico de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos pretérmino nacidos en el INPER?

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. Objetivo general

Determinar los métodos diagnósticos ocupados en recién nacidos prematuros con sepsis neonatal temprana en el Instituto Nacional de Perinatología.

### 6.2. Objetivos específicos

- 1) Determinar la frecuencia de los signos clínicos más comunes en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
- 2) Determinar los resultados obtenidos en las pruebas diagnósticas.

## 7. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Descriptivo
- Retrospectivo

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ocuparon los expedientes de los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Se aplicó estadística descriptiva, de las variables categóricas, se realizó frecuencias y porcentajes y de las variables continuas se reportaron medias y desviaciones estándar.

## 9. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo:

- Con menor al mínimo.
- Debido a que se trata de un estudio retrospectivo que ocupó para su realización:
  - Expediente clínico.

## 10. RESULTADOS

Se analizaron 62 expedientes de recién nacidos menores de 37 semanas de edad gestacional con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, nacidos en el INPer,

Los antecedentes maternos estudiados no reportaron diferencias estadísticas, la edad materna media fue de 29 años (de=1.6), a 20 se le administraron antibióticos prenatales. El peso medio fue de  $1,692.4 \pm 676.2$  g, la longitud  $41.4 \pm 5$  y el perímetro cefálico (PC)  $29.3 \pm 3.2$ . el 58.1% fueron hipotrofos por encontrarse con peso menor a la percentila 10 para la edad.

Los RNP con edad gestacional por fecha última de regla (FUR) menor de 34 semanas de gestación fueron valorados clínicamente con la escala de Ballard, reportándose una media de 29.7 semanas  $\pm 1.6$  y los RNP mayores de 34 semanas se calificaron de acuerdo a la escala de Capurro, que reportó una edad gestacional media de  $34.2 \pm 3.1$  SDG.

El antecedente de corioamnionitis se presentó en 25, la ruptura prematura de membranas en 27 RNP y 10 pacientes ningún de los dos antecedentes. La de aplicación de antibióticos anteparto se presentó en 20 de los RNPT, la aplicación de esteroides prenatales se presentó en 32 RNPT (cuadro 2).

En el cuadro 3 se muestran las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes, consideradas para realizar el diagnóstico; la fiebre se presentó en 44, la taquicardia en 36, ictericia en 33, distensión abdominal se presentó en 27, siendo los datos mas constantes en los pacientes.

Durante su estancia intrahospitalaria, las intervenciones que se realizaron a los neonatos, se muestran en el cuadro 5; observándose que 29 (46.8%) requirieron

ventilación mecánica por lo menos durante un día. Se aplicó surfactante a 30 pacientes (48.3%). La colocación de los catéteres umbilicales arterial fue necesaria en 9 (7.1%), mientras que el catéter umbilical venoso en 41 (32.5%), la nutrición parenteral fue necesaria en 51 pacientes.

En cuanto a las pruebas diagnósticas que fueron utilizadas en conjunto con las características clínicas para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, se realizaron de rutina a todos los pacientes, biometría hemática, PCR, hemocultivos, procalcitonina, resultados que se muestran en el cuadro 5.

La biometría hemática, se realizó a todos los pacientes a las 24 h de vida y se consideró como criterio diagnóstico, la presencia de leucocitosis, considerada, cuenta de leucocitos mayores a  $34,000/\text{mm}^3$  y leucopenia menor de  $6,000/\text{mm}^3$  con los siguientes resultados. Plaquetopenia se considera cuenta de plaquetas menor de  $150,000/\text{mm}^3$ . Plaquetosis considerada la cuenta mayor de  $400,000/\text{mm}^3$  y bandemia mayor de 6%. La relación Bandas neutrófilos relaciona las formas jóvenes y los neutrófilos y se considera anormal mayor a  $\geq 0.2$ .

La prueba de proteína C reactiva (PCR) se les realizó a todos los recién nacidos. Considerándose como valor positivo si era mayor a 6mg/L. Reportándose en total, 19 positivos, abarcando el 30.6% de los pacientes.

El cultivo se realizó en el primer día de vida a todos los pacientes, los resultados de cultivos, se muestran en el cuadro 6, se obtuvieron 14 cultivos positivos, el 22.6% de los pacientes; de los gérmenes identificados los que se reportaron con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, seguido por *Streptococcus* del grupo B, *Chlamydia trachomatis*, *Candida ssp* y *Gardnerella vaginalis*.

## 11. DISCUSIÓN

El presente estudio permitió analizar las complicaciones para realizar de forma acertada y oportuna el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino, que a diferencia de los que llegaron al final de la gestación, presentan manifestaciones clínicas muy variadas y los resultados paraclínicos resultaron no siguen un patrón bien establecido en las primeras horas de vida.

La detección oportuna de la sepsis neonatal constituye un gran reto, lo cual condiciona con frecuencia el abuso de antimicrobianos o que el tratamiento se realice en forma tardía contribuyendo así a que las complicaciones, secuelas y mortalidad sean más altas que en otras edades pediátricas.(41) Las complicaciones y la mortalidad por sepsis son mayores cuando se trata de neonatos prematuros con peso muy bajo al nacer (<1,500 g) y extremadamente bajo al nacer (<1,000 g). (43)

En ensayos recientes se utilizan signos y síntomas clínicos (fiebre, hipotensión, leucocitos, y evidencia de falla orgánica, entre otros) como criterios de inclusión para el diagnóstico. (48) Sin embargo la necesidad de implementar métodos pronósticos y diagnóstico más certeros y uniformes, es evidente; sobre todo si se consideran los rangos de mortalidad elevados. En nuestros resultados, al igual que lo reportado en la literatura, los datos clínicos son la principal herramienta para el diagnóstico de sepsis neonatal, la fiebre y taquicardia son los signos más constantes, que al mismo tiempo son los mas inespecíficos en los recién nacidos

prematuros, que pueden deberse a una inmensa infinidad de causas, inclusive no siempre patológicas.

El diagnóstico de infección bacteriana sigue siendo difícil por razones múltiples. A menudo evocado en pacientes febriles, la certeza se basa en el aislamiento y la identificación de un agente patógeno en una ubicación biológica estéril, situación raramente encontrada en la práctica. En efecto, numerosas infecciones bacterianas jamás llegan a tener confirmación microbiológica.(27, 43) En estas situaciones, la decisión de implementar una terapia con antibióticos se basa en un proceso médico complejo que incluye la existencia de un foco infeccioso clínico, el estado del paciente, así como criterios biopatológicos como hiperleucocitosis con polimorfonucleares neutrófilos, un aumento de proteína C reactiva y de procalcitonina, ninguno de los cuales son lo bastante sensibles o específicos para dictar la conducta a seguir. (27, 36)

El diagnóstico de infección bacteriana sigue siendo difícil por razones múltiples. A menudo evocado en pacientes febriles, la certeza se basa en el aislamiento y la identificación de un agente patógeno en una ubicación biológica estéril, situación raramente encontrada en la práctica. En efecto, numerosas infecciones bacterianas jamás llegan a tener confirmación microbiológica.(27, 43) En estas situaciones, la decisión de implementar una terapia con antibióticos se basa en un proceso médico complejo que incluye la existencia de un foco infeccioso clínico, el estado del paciente, así como criterios biopatológicos como hiperleucocitosis con polimorfonucleares neutrófilos, un aumento de proteína C reactiva y de procalcitonina, ninguno de los cuales son lo bastante sensibles o específicos para dictar la conducta a seguir. (27, 36)

## CONCLUSIONES

El principal problema se relaciona a la heregenicidad de los signos reportados como diagnósticos de sepsis, la inespecificidad de los resultados de los estudios paraclínicos con los que contamos, sobre todo los prematuros y al enorme vacío de conocimiento sobre este grupo etéreo y sobre su comportamiento en las primeras horas de vida. Por lo que consideramos que esta es la causa del uso indiscriminado de antibióticos y tratamientos tardíos.

Se debe valorar en forma adecuada la toma de estudios en fase temprana, ya que no se ha demostrado completamente, el efecto del ambiente materno previo, el momento del nacimiento y el efecto de la reanimación neonatal sobre los marcadores de infección.

Existe la inminente necesidad de métodos precisos, seguros y tempranos para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, que permita ofrecer al clínico armas adecuadas para las decisiones clínicas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S45-9.
2. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-87.
3. Bizarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
4. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010; 37: 439-79.
5. Seale AC, Mwaniki M, Newton CR, Berkley JA. Maternal and early onset neonatal bacterial sepsis: burden and strategies for prevention in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 428-38.
6. Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of neonatal sepsis in women with PROM between 34 and 37 weeks of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: S189.
7. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AK. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 501-23.

8. Burton J, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nungent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis* 2002; 186:1770-80.
9. González-Osoyo M, De la O-Vizcarra M, Garibay-González F. Identificación de marcadores hematológicos para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Militar Regional de Irapuato, Gto., *Rev Sanid Milit Méx* 2006; 60(6):390-396.
10. Villegas SR, Muro FR, Garduño EJ, Cuevas ML, Madrigal MO, Estrada FJ, García HJ. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. *Enf Inf Microbiol* 2008 28(2):51-59.
11. Velasco-Murillo V, Palomares-Trejo A, Navarrete-Hernández E. Causalidad y tendencia de la mortalidad perinatal hospitalaria en el IMSS, 1998-2002 *Cir Ciruj*. 2003; 71:304-313.
12. Miranda-Del-Olmo H,\* Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, Oslas LP, Acosta-Gómez Y. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2003; 66 (1):22-28.

13. Howard W. Kilbride, Donald W. Thibeault. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and Management. Clinics in Perinatology Volume 28, Issue 4 , Pages 761-785, December 2001

14. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes. Obstet Gynecol 2003; 101(1): 178-93.

15. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. J Perinat Med 31(2003) 60-68.

16. Kocabaş E, Sarikçioğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. Turk J Pediatr. 2007 Jan-Mar;49(1):7-20.

17. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Shoo K. Lee. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al Principio del formulário Am J Obstet Gynecol 2009;200:372.e1-372.e6.

18. Ng P, Cheng S, Chui K, Fok T, Wong M, Wong W, Wong R, Cheung K. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-

reactive protein in preterm very low birthweight infants. Arch Dis Child 1997; 77:F221-F227.

19. Morag I, Dunn M, Nayot D, Shah P. Leukocytosis in Very Low Birth Weight Neonates: Associated Clinical Factors and Neonatal Outcomes J Perinatol. 2008;28(10):680-684

20. Brown L, Shaw T, Wittlake W. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? Emerg Med J 2005; 22:256–259.

21. Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, Young L, Saxonhouse MA, Bailey M, Lawrence RM, Sola-Visner MC. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. Pediatr Res. 2008.

22. Ng, Pak C.; Lam, Hugh S. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2006 Apr; 18(2):125-131.

23. Laborada G, Redo M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, Krauss AN, Auld PA, Nesin M. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. Am J Perinatol 2003 Nov; 20(8):491-501.

24. Zuppa AA, Calabrese V, D'Andrea V, Fracchiolla A, Scorrano A, Orchi C, Romagnoli C. Evaluation of C reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. *Minerva Pediatr* 2007 Jun; 59(3):267-74
25. Flores-Herrera O, Uribe A, GarcíaPerez C, Milan R, Martinez R. Identificación de bacterias causales de sepsis neonatal mediante la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) *Acta Pediátrica Méx* 2009; 30 (3):148-155.
26. Reier-Nilsen T, Farstad T, Nakstad B, Lauvrak V, Steinbakk M. Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study *BMC Paediatrics*. 2009, 9:5.
27. Jordan J, Durso M, Butchko A, Jones K, Brozanski B. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16rDNA polymerase chain reaction testing. *J Mol Diagn* 2006, 8:357-363.
28. Jordan J, Dueso M. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DAN directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn* 2005, 7:575-581.
29. Muyzer G, De Wall E, Uitterlinder A. Profiling of complex microbial population by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified gene coding for 16S rRNA. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59(3):695-700.

30. Pickler R, Brown L, McGrath J, Lyon D, Rattican D, Cheng CY, Howland L, Jallo N. Integrated Review of Cytokines in Maternal, Cord, and Newborn Blood: Part II— Associations With Early Infection and Increased Risk of Neurologic Damage in Preterm Infants *Biol Res Nurs* April 2010 11: 377-386.
31. Burton J, Devillard E, Cadieux P, Hammond J, Reid G. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. *J Clin Microbiol* 2004; 42(4):1829-31.
32. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, Raghava MV, Muliyl J, Ramakrishna BS. Molecular studies of fecal anaerobic commensal bacteria in acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(5):514-9.
33. Kumar P, Griffen A, Barton J, Paster B, Moeschberger M, Leys E. New bacterial species associated with chronic periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82(5):338-44
34. Fredricks D, Marrazzo J. Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:475-88.
35. Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, Mancuso M, Papoff P. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr*. 1999 Mar; 88(3):332-7.

36. Mishra U, Jacobs S, Doyle L, Garland S. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal Sepsis Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F208–F212
37. Lam H, Ng P. Biochemical markers of neonatal sepsis. Pathology. 2008 Feb; 40(2):141-8.
38. Alan T., Tita N, William W. Andrews. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clin Perinatol 37 (2010) 339–354
39. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1):2-8.
40. Renato C. Couto, José A. A. Barbosa, Tânia M.G. Pedrosa and Fernando M. Biscione C-reactive protein –Guided Approach May Shorten Length of Antimicrobial Treatment of Culture-Proven Late-Onset Sepsis. An Intervention Study. BJID 2007; 11(2): 240-245.
41. Arnon S. Litmanovitz. Diagnostic test in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis 21:223-227.
42. Malik A, Charles P, Hui S, Ross A, Kirpalani H, Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:511-516.

43. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 92;243-245.2003

44. Alejandra Hidalgo-Espinosa,\* Salvador Espino-y-Sosa Factores de riesgo obstétricos asociados a sepsis neonatal *PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA* Julio-Septiembre , 2011 Volumen 25, Número 3 pp 135-138

45. C Okascharoen<sup>1</sup>, C Hui<sup>2</sup>, J Cairnie<sup>3</sup>, AM Morris<sup>4</sup> and H Kirpalani<sup>5</sup> External validation of bedside prediction score for diagnosis of late-onset neonatal sepsis *Journal of Perinatology* (2007) 27, 496–501

46. Balk AR. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon.* 2004; 50: 328-35.

47. Yves BP, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ.* 2003; 326: 262-5

48. Wong A, Rudigoz SC. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha-fetoprotein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 73:456-459.

# Anexos

Cuadro 1. Distribución por sexo

Sexo	n (%)
Femenino	29 (46.8)
Masculino	33 (53.2)
Total	62

Cuadro 2. Antecedentes y características clínicas

Características	Si (n=62)
Edad gestacional	32.5 ± 3.4
Edad materna	29 ± 1.6
Capurro	34.2± 3.1
Ballard	29 ± 1.6
Peso	1,692.4 ± 676.2
Longitud	41.4 ± 5
Perímetro Cefálico	29.3 ± 3.2
Corioamnionitis clínica	25 (40.3%)
RPM	27 (43.5%)
Antibiótico anteparto	20 (32.3%)
Esteroides	32 (51.6%)
Meconio	3 (4.8%)
Hipotrófico	36 (58.1%)
Eutrófico	24 (38.7%)
Hipertrófico	2 (3.2%)

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones Clínicos	Si n (%)
Fiebre	44 (71)
Taquicardia	36 (58.1)
Ictericia	33 (53.2)
Distensión Abdominal	27 (43.5)
Hipotermia	24 (38.7)
Polipnea	23 (37)
Dificultad respiratoria	21 (33.8)
Signos Vasomotores	16 (25.8)
Hiperglicemia	12 (19.3)
Hipoglicemia	12 (19.3)
Vómito	11 (17.7)
Apneas	10 (16.1)
Pobre succión	8 (12.9)
Hipotonía	2 (3.2)
Sangrado	1 (1.6)
Convulsiones	0 (0)
Cianosis	0 (0)
Petequias	0 (0)

Cuadro 4. Intervenciones terapéuticas

Nutrición parenteral	51 (82.2)
Aplicación Surfactante	30 (48.3)
Ventilación mecánica	29 (46.8)
Catéter umbilical venoso	41 (66.1)
Catéter umbilical arterial	9 (14.5)

Cuadro 5. Resultados de biometría hemática

Parámetros:	Media (de)
Leucocitosis	35,100 ± 9052.6
Leucopenia	3,850 ± 821.6
Plaquetopenia	101,809.5 ± 33521.1
Plaquetosis	475,250.5 ± 368,925.9
Bandas	2 ± 6.1
Relación B/N	0.1 ± 0.1

Cuadro 6. Resultado de los cultivos

<i>Escherichia coli</i>	7
<i>Streptococcus del grupo B,</i>	3
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2
<i>Ganderella</i>	1
<i>Candida ssp.</i>	1
Total	14

Cuestionario. No. \_\_\_\_\_

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

Registro: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad gestacional: \_\_\_\_\_

Edad Materna: \_\_\_\_\_

G: \_\_\_\_\_ p: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_

Corioamnionitis clínica: si no

RPM: si no hrs: \_\_\_\_\_

Antibiótico anteparto: si no Cuál: \_\_\_\_\_

Esteroides prenatales: si no dosis: \_\_\_\_\_

Capurro: \_\_\_\_\_

Peso: Talla: Perímetro cefálico: \_\_\_\_\_

Apgar: minuto: \_\_\_\_\_ 5 minutos: \_\_\_\_\_

Presencia de meconio: SI NO

Hipotrófico \_\_\_ Eutrófico \_\_\_ Hipertrófico \_\_\_

Maniobras de reanimación avanzada: si no

Ventilación mecánica: si no días: \_\_\_\_\_

Catéter umbilical: arterial venoso no

Catéter percutáneo: si no

Alimentación parenteral: si no días: \_\_\_\_\_

Exanguineotransfusión: si no no. Eventos: \_\_\_\_\_

**EVOLUCION DEL PACIENTE**

**DATOS DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (72HRS)**

Fiebre: SI NO Vómito

Hipotermia: SI NO Ictericia

Taquicardia: SI NO Pobre succión

Hipoglicemia: SI NO Sangrado

Hiperglicemia: SI NO Hipotonía

Signos vasomotores: SI NO Convulsiones

Polipnea-Dificultad respiratoria-Apneas Cianosis

Distensión abdominal Petequias

**DATOS DE LABORATORIO**

**BIOMETRIA HEMATICA:**

Leucocitosis

Leucopenia

Plaquetopenia

Plaquetosis

Relacion B/N:

Bandemia:

Granulaciones tóxicas

PUNCIÓN LUMBAR: no si:  
normal: anormal:

PCR:

--	--	--	--

CULTIVOS:


DX SEPSIS NEONATAL: SI NO

Manejo antibiótico: Cuáles y cuantos días.

Antibiótico

Días de manejo
