



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

NIVELES DE PRESEPSINA COMO INDICADOR DE
SEPSIS EN PACIENTES DE 0 A 28 DÍAS CON SÍNDROME
DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. EDMEDT FEST PARRA

DIRECTOR DE TESIS
DR. JAIME MARIANO DEL RÍO CHIVARDI

ASESORES:
DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
DR. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE
DR. ERNESTO CALDERÓN JAIMES
DR. ANTONIO CALDERÓN MOORE
DR. ARTURO BERBER ESLAVA



Ciudad de México, Febrero 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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

DIRECTOR DE TESIS



DR JAIME DEL RIO.

**MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESORES DE TESIS



**M EN C. DRA BLANCA DEL RIO N.
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA
CLINICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS

A mi asesor, Dr. Jaime del Río por el apoyo y compromiso con mi trabajo de tesis, por ser un gran ejemplo para muchos residentes y darme la oportunidad de hacer una tesis muy novedosa y depositar su confianza en mí.

A todos los niños del Hospital Infantil de México, que contribuyen a nuestra formación, principalmente a aquellos que formaron parte de este estudio.

A mi familia por siempre estar pendientes de mí, brindarme su apoyo y acompañarme en cada uno de mis logros.

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5-13
Marco teórico.....	14-41
Antecedentes.....	42-45
Planteamiento del problema.....	46-47
Pregunta de investigación.....	48
Justificación.....	49-52
Objetivos	53
Hipótesis	54
Métodos	55-65
Consideraciones éticas	66
Plan de análisis estadístico.....	67
Descripción de variables	68-79
Resultados	80-89
Discusión	90-93
Conclusión	94
Limitación del estudio.....	95
Cronograma de actividades	96
Referencias bibliográficas.....	97-99
Anexos	100-108



NIVELES DE PRESEPSINA COMO INDICADOR DE SEPSIS EN PACIENTES DE 0 A 28 DÍAS CON SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.

DEL RIO, C. J.; DEL RIO, N. B.; SIENRA, J.J.; CALDERON, J.; CALDERON M. A.; BERBER, A.; FEST, P.E.

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil de México; Ciudad de México, México.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pediatría, (tasa de mortalidad de hasta 60 – 70%), y las herramientas de diagnóstico disponibles actualmente son insuficientes. CD14s (presepsin) es una glicoproteína expresada en la superficie de la membrana de los monocitos / macrófagos, que inicia la cascada de señalización pro inflamatoria, específicamente al estar en contacto con agentes infecciosos; representando un biomarcador de la fase inicial de la infección sistémica.

OBJETIVO: medir niveles de presepsin en pacientes de 0-28 días que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de México en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio 2017 con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, relacionar los niveles de presepsin con la gravedad del cuadro de sepsis, y proponer un punto de corte para diferenciar a pacientes sépticos de no sépticos en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudiamos prospectivamente a pacientes de 0-28 días que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de México y los dividimos en dos grupos: controles sanos (n=20) y casos (n=23) aquellos que cumplían con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de acuerdo con las guías internacionales y que lo iniciaron \leq 24 horas previas a ingresar al estudio. Se solicitaron niveles de PCT, PCR y presepsin a todos los pacientes al momento del ingreso al estudio y en el grupo de casos se realizó una nueva cuantificación de presepsin a las 72 horas después de la primera toma.

RESULTADOS: Incluimos a 43 neonatos (N=43), de los cuales 23 cumplen criterios internacionales de SRIS (grupo de casos n=23) y 20 neonatos sanos (control n=20). El grupo de casos se estadificó por gravedad en: sépticos (n=19), de los cuales 8 cursaron con sepsis grave, 4 con choque séptico y uno de los últimos murió. La concentración sérica de presepsin en neonatos sanos fue de 486.27ng/ml. (144.6 ng/ml - 1226ng/ml). Los niveles de presepsin en pacientes sépticos en las primeras 24 horas de inicio del cuadro de respuesta inflamatoria sistémica fue de 4467 ng/ml (327.48-16800) y a las 72 horas de 8223 ng/ml (0.07-2141.06). La curva ROC para determinar el punto de corte en que presepsin es capaz de distinguir a los pacientes sépticos de los no sépticos en las primeras 24 horas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, fue de 790ng/ml con un (AUC = 0,91); sensibilidad de 84%, especificidad de 75%, VPP del 94% y VPN del 50%.

CONCLUSIONES: La evidencia para apoyar la relevancia clínica de presepsin en el periodo neonatal es insuficiente, presepsin es útil para detectar a pacientes con sepsis dentro de las primeras 24 horas de inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y para distinguir a pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de causa no séptica de aquellos sépticos. Además de que la disminución sérica de presepsin a las 72 horas es útil para medir la respuesta al tratamiento instaurado, sin embargo, el uso de presepsin como único biomarcador no es suficiente como herramienta única de diagnóstico y debe continuar apoyándose tanto de la clínica como de otras variables de laboratorio. La concentración sérica de presepsin es directamente proporcional a la gravedad de la sepsis, por lo que es importante ampliar la muestra de pacientes con sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple, y de esta manera correlacionar los niveles de presepsin con escalas de mortalidad para establecer un valor pronóstico y/o predictor de mortalidad, como se ha reportado en la literatura.

Palabras Clave: Neonato, biomarcador, procalcitonina, proteína C reactiva, presepsina, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis neonatal, choque séptico.

INTRODUCCIÓN

Sepsis es una condición clínica que se caracteriza por la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), alteración en la regulación inmune, daño en la microcirculación y disfunción de órganos. En este síndrome, tejidos remotos al sitio del insulto original muestran signos cardinales de inflamación como vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y leucocitosis. Aunque, la inflamación es una respuesta esencial del hospedero, el inicio y la progresión de la sepsis, se centran en la disregulación de la respuesta normal, generalmente con un aumento en la producción de mediadores tanto pro inflamatorios como antiinflamatorios, iniciando una cadena de eventos que conduce a lesión tisular generalizada. La evidencia apoya un estado de inmunosupresión adquirida en algunos pacientes, que puede ocurrir simultáneamente a la respuesta pro inflamatoria inicial. La respuesta alterada del huésped, más que el microorganismo infeccioso primario, es la responsable de resultados adversos en sepsis y falla orgánica múltiple. (1)

Las definiciones para sepsis y disfunción orgánica múltiple han sido desarrolladas en la Conferencia de Consenso Internacional sobre Sepsis Pediátrica; estas definiciones son importantes para la estandarización de los estudios observacionales y en la evaluación de las intervenciones terapéuticas en ensayos clínicos. También pueden ser útiles para ayudar a los médicos a determinar la gravedad de la enfermedad de un niño y en el seguimiento de la evolución clínica y respuesta al tratamiento. (2)

GRUPOS DE EDAD: el panel de consenso utiliza valores fisiológicos y de laboratorio relacionados con la edad para modificar las definiciones para los pacientes pediátricos. Se especifican seis grupos de edad: recién nacidos: 0 días a 1 semana, neonatos: 1 semana a 1 mes, lactantes: 1 mes a 1 año, niños pequeños y preescolares: ≥ 1 a 5 años, escolar ≥ 5 años a 12 años, adolescentes de 12 a < 18 años.

Para hablar de sepsis neonatal, son necesarias las siguientes definiciones: recién nacidos a término: nacidos con edad gestacional \geq 37 SDG, prematuros tardíos: nacidos entre 34 y 36 SDG, prematuros: son los nacidos antes de las 34 semanas de gestación.

INFECCIÓN: se define como la presencia presunta o comprobada de cualquier agente patógeno y que puede ser probada por cultivo positivo, tinción de tejido, o prueba de reacción en cadena de polimerasa. (2)

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS): es una respuesta inflamatoria generalizada que puede o no estar asociada con infección. Se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios (uno de los cuales debe ser forzosamente: temperatura anormal o conteo anormal de leucocitos):

- Temperatura corporal: (rectal, vesical, oral o central) $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia: definida como una frecuencia cardiaca media de más de dos desviaciones estándar por encima de la normal para la edad, o para los niños menores de un año de edad, bradicardia definida como una frecuencia cardiaca media $<$ percentila 10 para la edad.
- Taquipnea: Definida como frecuencia respiratoria media de dos desviaciones estándar por encima de la normal para la edad o necesidad de ventilación mecánica para un proceso pulmonar agudo.
- Cuenta leucocitaria elevada o disminuida para la edad, o $>10\%$ neutrófilos inmaduros.

Estos puntos de corte que definen criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica específicos por edad, fueron elegidos para ser parámetros indicativos sensibles de un estado inflamatorio sistémico, lo que permite identificar el número máximo de posibles pacientes con sepsis en ensayos clínicos y observacionales.

(2) ANEXO 1.

SEPSIS: Se define como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de infección presunta o comprobada.

SEPSIS GRAVE: Sepsis asociada con disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) o disfunción de dos o más sistemas.

CHOQUE SÉPTICO: se refiere a sepsis con disfunción cardiovascular que persiste a pesar de la administración de ≥ 40 mL/kg de líquido isotónico en una hora.

CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO: Existen dos tipos de choque séptico refractario:

- Choque séptico refractario a líquidos: cuando persiste la disfunción cardiovascular a pesar de reanimación con líquidos de 60 mL/kg.
- Choque séptico resistente a catecolaminas: cuando el choque persiste a pesar de terapia con dopamina ≥ 10 mcg/kg/min o catecolaminas de acción directa (epinefrina, norepinefrina).

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE: La identificación y cuantificación de la disfunción orgánica es útil para el seguimiento de cambios clínicos y la respuesta al tratamiento en niños con choque séptico. El consenso internacional sobre sepsis pediátrica desarrolló criterios de disfunción orgánica basada en varios sistemas de puntuación, teniendo en cuenta equilibrio entre especificidad, sensibilidad y disponibilidad de pruebas de laboratorio.

- Cardiovascular: hipotensión, o dependencia de una droga vasoactiva para mantener la presión arterial, o dos de los siguientes: acidosis metabólica, elevación del lactato arterial, oliguria o llenado capilar prolongado.
- Respiratoria: Tensión arterial de oxígeno / Fracción de oxígeno inspirado = $(PaO_2/FiO_2) < 300$, tensión arterial de dióxido de carbono $(PaCO_2) \geq 20$ mmHg sobre la basal de $PaCO_2$, necesidad de $\geq 50\%$ FiO_2 para mantener % de saturación de oxígeno $\geq 92\%$, o necesidad de ventilación mecánica no electiva.
- Neurológica: Glasgow ≤ 11 o deterioro agudo del estado mental.

- Hematológica: recuento de plaquetas < 80.000/microL o una disminución de 50 % del valor más alto registrado en los últimos tres días o coagulación intravascular diseminada (CID), una coagulopatía de consumo diagnosticada por hallazgos clínicos de hemorragia y microtrombos y anormalidades de laboratorio incluyendo trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación (TP y TTPa) y la evidencia de fibrinólisis (fibrinógeno bajo con productos de degradación de fibrina elevados), que es una manifestación hematológica común en sepsis.
- Renal: creatinina sérica ≥ 2 veces límite superior normal para la edad o aumento al doble en la creatinina basal.
- Hepático: Bilirrubina Total ≥ 4 mg/dl (no aplicable a recién nacidos) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2 veces límite superior normal para la edad.

ANEXO 2

SEPSIS NEONATAL: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia o como resultado de infección probada o sospechada durante el primer mes de vida extrauterina. La cual se clasifica:

Por edad de inicio en:

- Sepsis neonatal temprana: si aparece en los primeros 3 días de vida, (para algunos autores hasta los 7 días de vida).
- Sepsis neonatal tardía: la cual se presenta después de los 3 días de vida extrauterina. (3)

Por probabilidad diagnóstica en:

- Sepsis neonatal con cultivo positivo: Un hemocultivo positivo (cuando un patógeno bacteriano es aislado) es diagnóstico de sepsis neonatal.
- Sepsis probable: cuando un patógeno no puede ser aislado en cultivos, sin embargo, el recién nacido tiene clínica típica de sepsis.
- Infección poco probable: niños con síntomas leves o transitorios (únicamente fiebre, u otros síntomas con resolución rápida) quienes continúan con buena

aparición, con laboratorios normales y cultivos negativos a las 48 horas en quienes es poco probable que padezcan sepsis.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de sepsis varía por región, en los Estados Unidos aproximadamente 75.000 niños son hospitalizados por sepsis grave cada año con una incidencia anual de alrededor de 1 caso por 1000 habitantes. La incidencia de sepsis pediátrica ha aumentado constantemente desde mediados de los años 1990 y ahora representa el 4.4% de las admisiones a los hospitales pediátricos y el 7% de los pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos pediátricos en los Estados Unidos.

En pediatría, sepsis es todavía una causa importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, especialmente en los prematuros. La tasa de mortalidad puede llegar a 60 – 70% en aquellos de muy bajo peso al nacer (peso al nacer < 1500 g), y más allá de ser una condición peligrosa para la vida, la sepsis puede causar secuelas en los sobrevivientes y deterioro significativo en el desarrollo neurológico. (4)

La mortalidad de sepsis en pediatría disminuyó de 97% en 1966 a 9% entre los recién nacidos a principios de 1990. Un estudio poblacional realizado por Watson y colegas en niños estadounidenses con sepsis severa reportó 42,000 casos en 1995, con una tasa de mortalidad del 10.3%. Aunque esto representa una mejora significativa en los últimos decenios, la sepsis grave sigue siendo una de las principales causas de muerte en los niños, con 4,300 muertes al año (7 % de todas las muertes entre los niños) y costos anuales totales de \$1.97 mil millones. (2)

La incidencia global de sepsis neonatal oscila de a 5 casos por cada 1000 nacidos vivos. Las tasas de infección aumentan a menor edad gestacional, la incidencia de sepsis de inicio temprano ha disminuido debido al uso de la profilaxis antibiótica intraparto contra infecciones por *estreptococo grupo B*. (5)

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo en sepsis neonatal son:

Factores del neonato: edad gestacional < 37 semanas de gestación, restricción en el crecimiento intrauterino, asfixia al nacimiento, sexo masculino, errores innatos del metabolismo (ej. galactosemia).

Exposición a microorganismos del tracto genital materno: Infección materna por vía ascendente, contacto y colonización con microorganismos durante el parto, parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis), líquido amniótico fétido, bacteriuria materna (sintomática o asintomática), temperatura materna durante el parto $\geq 38^{\circ}\text{C}$, colonización materna de estreptococo del grupo B (cultivo vaginal o rectal con aislamiento de estreptococo del grupo B positivo a finales de la gestación actual), PCR positivo de la prueba para estreptococo del grupo B, ≥ 18 hrs de ruptura de membranas.

Factores periparto: traumatismos de la piel y vasos durante el parto, lesión de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos.

Presión antibiótica: aparición de microorganismos resistentes, infección fúngica.

Procedimientos invasivos en UCIN: Intubación endotraqueal prolongada, colocación de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, drenajes pleurales, fístula de líquido cefalorraquídeo.

Exposición postnatal: contacto con neonatos colonizados, hospitalización prolongada, sobreocupación hospitalaria, escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo).

Inmadurez del sistema inmune: menor paso trasplacentario de IgG materna (pretérmino), inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de linfocitos T), pobres defensas de superficie (piel fina, fácilmente erosionable)

Factores sociales: poco acceso a los servicios de salud, nivel sociocultural bajo. (3)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis neonatal puede establecerse sólo por un hemocultivo positivo. Las investigaciones en curso se centran en desarrollar estrategias de estratificación de riesgo validado, basadas en factores de riesgo maternos y neonatales que mejoren la capacidad predictiva para detectar sepsis neonatal. Proponiéndose diferentes rubros para el diagnóstico de sepsis neonatal:

- Sepsis neonatal con cultivos positivos: el aislamiento de bacterias de un cultivo de sangre es el gold standard para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal. Un hemocultivo positivo es diagnóstico de sepsis, cuando un patógeno bacteriano es aislado.
- Sepsis probable: pacientes con curso clínico compatible con sepsis no explicado por otras condiciones y anormalidades de laboratorio sugestivas de sepsis, que no cuentan con hemocultivo positivo.
- Infección no probable: niños con síntomas leves o transitorios (es decir, solo fiebre u otros síntomas con resolución rápida) con valores normales de laboratorio y cultivos negativos a las 48 horas. En este grupo de pacientes debe suspenderse el tratamiento antibiótico empírico después de 48 horas.

BIOMARCADORES

Un biomarcador es una característica objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica. (6)

En literatura se describe acerca de biomarcadores utilizados en sepsis, como por ejemplo: proteína C reactiva y procalcitonina, siendo este último, un biomarcador de infección bacteriana grave que puede distinguir a los pacientes con sepsis de los pacientes que tienen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, no secundario a sepsis. Sin embargo, siguen siendo aún inespecíficos, ya que pueden elevarse en situaciones como: cirugía mayor, trauma, quemaduras, shock cardiogénico o pacientes con inmunoterapia. (7)

CD14 (356 aminoácidos, 55kDa) tiene la capacidad de reconocer diferentes familias de ligandos, incluyendo lípidos, peptidoglicano y otras estructuras superficiales en bacterias Gram positivas y Gram-negativas. Uno de los PAMP mas estudiados es el lipopolisacárido (LPS). Que requiere asociación a la proteína de suero LBP (lipoproteína de unión a proteínas). CD14 participa en la presentación de LPS a TLR y en la producción de citoquinas por las células efectoras. La unión de CD14-LPS-LBP activa el receptor de tipo toll 4 (TLR4) - cascada proinflamatoria de señalización específica, iniciando así la reacción inflamatoria del huésped frente a agentes infecciosos. El complejo LPS-LBP-CD14 se libera en la circulación por acción de CD14. Este CD14 sufre proteólisis después de la exposición al LPS y libera fragmentos de 47kD y 30Kd, el principal es CD14 soluble (sCD14)), mejor conocida como presepsin; así, presepsin representa un biomarcador de la fase inicial de la infección sistémica. (4). Encontrar en la circulación niveles elevados de presepsin traduce la existencia de monocitos activados en respuesta a patógenos. (8)

Topcuoglu, et al. Evaluaron el papel de presepsin en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en los recién nacidos prematuros; incluyeron en su estudio 42 recién nacidos prematuros (<32 semanas de edad gestacional) con diagnóstico de sepsis neonatal tardía y 40 neonatos con edad gestacional y posnatal similares sin sepsis,

quienes sirvieron como controles. Los niveles de presepsin, proteína C reactiva y procalcitonina se midieron al inicio del estudio y en los días tercero y séptimo del cuadro de sepsis; obteniendo como resultado que los niveles iniciales presepsin en el grupo con sepsis neonatal tardía fueron significativamente mayores que en el grupo control (1024 pg / ml, mín-máx: 295-8202; frente a 530 pg / ml, mín-máx: 190-782; $p < 0.0001$). El área bajo la curva de receptor de funcionamiento para presepsin era 0.864. estableciéndose como punto de corte 800.5 pg/ml, con una sensibilidad del 67% y el 100% de especificidad. También se observó que los niveles de presepsin disminuyeron gradualmente durante el tratamiento. (9)

Poggi, et al. Compararon los niveles de presepsin en sepsis neonatal tardía, siendo mayor en neonatos con sepsis neonatal tardía que en el grupo control (neonatos sanos) (mediana 1295 vs 562 ng/L, $P = .00001$) y seguía siendo más alta durante todo el período de estudio. En el grupo de sepsis neonatal tardía se presentó una reducción en los niveles de presepsin posterior a tratamiento desde el día 1, (mediana 1011 vs 1295 ng/L, $P = .05$), en cambio la proteína C reactiva y procalcitonina en el día 1 no difirieron de los valores basales. El punto de corte fue de 885 ng/L, con 94% sensibilidad y 100% especificidad, la razón de verosimilitud negativa fue de 0.05, y la razón de verosimilitud positiva era infinito. Este estudio demuestra por primera vez, en una cohorte de recién nacidos prematuros, que presepsin es un biomarcador preciso para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía y también puede proporcionar información útil para el seguimiento de la respuesta a intervenciones terapéuticas. (10)

Por lo anteriormente mencionado, es importante conocer el comportamiento de nuestra población ante este reactante de fase aguda, así como la sensibilidad y especificidad para la identificación temprana de sepsis neonatal.

MARCO TEÓRICO

SISTEMA INMUNE

INMUNIDAD INNATA.

Inmunidad innata, se refiere a la respuesta inmune que está presente desde el nacimiento. La importancia de la inmunidad innata se aprecia teniendo en cuenta que el tiempo de generación de la mayoría de las bacterias es de 20 a 30 minutos, mientras que el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa específica dura días a semanas. El sistema inmune innato protege al huésped durante el tiempo entre la exposición al microorganismo y la respuesta adaptativa inicial.

El sistema inmune innato reconoce microbios a través de receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), que son receptores específicos para los componentes moleculares de los microorganismos (PAMs). Algunas respuestas inmunes innatas son temporalmente reguladas a la alza como consecuencia de exposición a microbios, pero los componentes del sistema inmune innato no cambian permanentemente durante la vida de un individuo.

Los componentes del sistema inmune innato incluyen:

- Barreras físicas: piel, epitelios y superficies mucosas, moco.
- Enzimas en las células fagocíticas y epiteliales (por ejemplo, lisozimas).
- Proteínas séricas relacionadas con inflamación: (por ejemplo, complemento, proteína C reactiva [PCR], lectinas, etc.).
- Péptidos antimicrobianos: defensinas, catelicidinas, etc., alojadas en las superficies de las células y dentro de gránulos de los fagocitos.
- Receptores de las células: detectan microorganismos y señalizan una respuesta de defensa (por ejemplo, receptores toll-like [TLRs]).
- Células que liberan citoquinas y otros mediadores inflamatorios: (por ejemplo, los macrófagos, mastocitos, células asesinas naturales [NK], células linfoides innatas [ILC]).

- Fagocitos: (neutrófilos, monocitos, macrófagos).
- Microbiota: bacterias, hongos y virus que viven colectivamente sobre el cuerpo humano y que juegan un papel importante en la defensa del huésped y en la modulación de la respuesta inmune.

Funciones críticas del sistema inmune innato son las siguientes:

- Detección de microorganismos.
- Primera línea de defensa contra la invasión e infección.
- Regulación de la inflamación: los signos cardinales de inflamación (tumor, rubor, calor y dolor), son producto de la acción protectora de la inmunidad innata, para limitar el daño al hospedero.
- Mantener la homeostasis inmunológica en el hospedero.
- Activación e instrucción de la respuesta inmune adaptativa.

Características de la inmunidad innata:

- Se pone de manifiesto desde la primera vez que se enfrenta a cualquier patógeno; por ello no requiere de sensibilización y es inespecífica.
- Se genera inmediatamente ya que no requiere de mecanismos tales como presentación del antígeno o expansión clonal celular.
- No se modifica con exposiciones repetidas al mismo agresor.
- Reconoce a los patógenos principalmente por los grupos o patrones moleculares que comparten (PAMP), p.ej. lipopolisacáridos, ácido teicoico, etcétera.
- Detecta una gran diversidad de tipos de patógenos y células anormales a través de receptores como los receptores tipo Toll.

En adición a proporcionar una primera línea de defensa contra los microbios, el sistema inmune innato activa la respuesta inmune adaptativa, regula la inflamación y media la homeostasis inmune: el equilibrio entre sustancias pro inflamatorias y antiinflamatorias.

La activación del sistema inmune innato comienza con las células residentes en los tejidos en el sitio de la injuria (macrófagos, células epiteliales, mastocitos y otras células inmunes innatas). Si se acelera la amenaza de la infección, estas células reclutan a otras células (neutrófilos, células asesinas naturales [NK], células dendríticas, monocitos, plaquetas) de la circulación hacia los tejidos inflamados.

Muchas de las células y los mecanismos utilizados para reconocer y atacar a microbios e iniciar reacciones inflamatorias también se utilizan para eliminar las células dañadas y regular a la baja la inflamación para mantener la homeostasis en el hospedero.

El sistema inmune innato extiende su capacidad para reaccionar rápidamente a la invasión de microorganismos y comunicar directamente, célula a célula, con las células de la inmunidad adaptativa y a través de la liberación de mediadores que activan e instruyen el sistema inmune adaptativo.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Este sistema está integrado por la inmunidad celular y la inmunidad humoral. En la inmunidad celular: la célula responsable es el linfocito T, si el linfocito T al ser estimulado responde con la producción de citocinas, se denomina de ayuda o cooperador (TH), si responde principalmente con la secreción de citotoxinas, más la inducción de apoptosis, se denomina: citotóxico. En la inmunidad humoral: el responsable es el linfocito B, éste, al ser estimulado, se transforma en célula plasmática que es la célula efectora productora de anticuerpos.

Existen dos tipos de respuesta:

- A) Respuesta primaria: en la primera exposición a un agente extraño (sensibilización) la respuesta es débil o ausente y declina con rapidez, esta respuesta no es inmediata y requiere expansión clonal, lo que dará origen a dos tipos de células: células efectoras y células de memoria. El responsable de esta respuesta es el linfocito virgen (naive) T o B, que al ser estimulado específicamente por primera vez, forma a partir de una clona más o menos mil células, estas células se multiplican de dos a cuatro veces cada 24 horas

durante 3 a 5 días. Al desaparecer el antígeno, las células efectoras mueren por apoptosis y sobreviven únicamente las células de memoria. En la respuesta primaria las células efectoras (plasmáticas) derivadas del linfocito B estimulado, secretan anticuerpos o inmunoglobulinas inicial, y principalmente, de la clase M (IgM). Las células efectoras derivadas del linfocito T estimulado secretan citocinas (TH) o citotoxinas (TC).

B) Respuesta secundaria: en la segunda exposición al mismo agente la respuesta que se origina es más intensa, más rápida, específica y duradera, lo que pone de manifiesto la existencia de una memoria inmunológica, en esta repuesta el anticuerpo que se produce principalmente es G (IgG), pero también pueden aparecer IgA o IgE. Las exposiciones subsecuentes sólo producen un pequeño incremento en la respuesta, la cual llega a un límite (respuesta autolimitada).

La inmunidad específica se adquiere de dos formas: activa, como el término lo indica, el sistema inmune trabaja activamente para montar y consolidar una respuesta contra un agresor, sin importar si su entrada fue espontánea o inducida. La inmunidad activa se establece cuando el sistema inmune toma contacto con el antígeno, lo cual puede darse de manera natural, a través de una infección, o artificial, por medio de la administración de vacunas; pasiva que es la transferencia a un individuo de la inmunidad que se desarrolló en otro. Esto sucede de manera natural, cuando los anticuerpos pasan de la madre al hijo a través de la placenta y el calostro. La inmunidad pasiva se transfiere de manera artificial mediante el paso de células a través de una transfusión sanguínea o de anticuerpos preformados contenidos en los llamados “antisueros” o “antitoxinas”, por ejemplo, los que se utilizan para neutralizar picaduras de alacranes, serpientes, arañas, etcétera. Debido a que el individuo no formó esos anticuerpos a través de su propio sistema inmune, únicamente lo protegerán durante el tiempo en que, de acuerdo a su vida media, estas proteínas desaparezcan al ser metabolizadas.

El sistema inmune puede considerarse como un sistema homeostático fisiológico, que dentro de ciertos límites contribuye a la integridad del organismo con neutralización del peligro y preservación de lo propio. La respuesta inmune adecuadamente regulada protege al huésped de patógenos y otros agresores ambientales. Frecuentemente es imposible erradicar a un organismo patógeno sin destruir células infectadas. El mecanismo de apoptosis minimiza el daño a células cercanas, sin embargo, la inflamación local es parte importante de una respuesta efectiva, habitualmente el daño es controlado y tolerado; sin embargo, si la inflamación es intensa o crónica y la respuesta inmune mal regulada, se produce daño tisular y disfunción orgánica.

SISTEMA INMUNE NEONATAL

El sistema inmune fetal se desarrolla en un ambiente estéril y protegido, por lo tanto, carece de experiencia antigénica, también es modulado para coexistir con el sistema inmune de la madre. Poco después del nacimiento, el recién nacido está expuesto al "mundo hostil" de bacterias, virus, hongos y parásitos e inmediatamente debe defenderse a sí mismo. La competencia inmunológica del recién nacido incrementa rápidamente en los primeros tres meses de vida, así como las células implicadas en la inmunidad adquirida maduran y ganan experiencia antigénica, durante este período, el recién nacido principalmente depende de los componentes del sistema inmune innato incluyendo los fagocitos, las células asesinas naturales (NK), células presentadoras de antígeno (APC), mediadores humorales de la inflamación y complemento. El bebé amamantado recibe también componentes antimicrobianos en la leche materna que ayudan a prevenir ciertas infecciones agudas.

SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO NEONATAL

La inmunidad celular (mediada por células T): no se transfiere de la madre al feto, en contraste a la inmunidad humoral. Así, los niños pequeños dependen exclusivamente de sus propias células T, además de elementos del sistema inmune

innato, para combatir infecciones causadas por patógenos intracelulares, responder a la vacunación y rechazar tejido extraño. El sistema inmune en el recién nacido está sesgado hacia una respuesta tipo Th2. Las células T activadas se subdividen en categorías funcionales, incluyendo auxiliares y células T reguladoras, dependiendo del perfil de citocinas que segregan. Existe evidencia substancial de que los recién nacidos tienen una limitación en la inmunidad de células T CD4 +, especialmente para célula T helper tipo 1 (Th1).

La respuesta Th1 se inicia cuando un patógeno es tomado por las células dendríticas (DC) o macrófagos e induce la producción y secreción de la interleucina 12 (IL-12). IL-12 estimula células asesinas naturales (NK) e induce a las células T CD4 + vírgenes a convertirse en células efectoras tipo Th1. Estas células CD4 + T y NK producen interferón-gamma (IFN-gamma), que a su vez activa al macrófago infectado e inicia los genes de transcripción dentro del núcleo. Secuelas de la activación de IFN-gamma en los fagocitos incluyen la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como interleukin-1 beta (IL-1 beta) y factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y mayor regulación al alza de la producción de IL-12.

La maduración retardada de los subconjuntos de diferenciación hacia IL-12 puede explicar, al menos en parte, el sesgo hacia Th2 en la inmunidad neonatal. Como consecuencia, los recién nacidos tienen alterada la respuesta Th1. La producción de IFN-gamma (ya sea por células T CD4 +, células NK o ambos) se reduce en comparación con los adultos. Además, los macrófagos, fagocitos y mononucleares neonatales demostraron menor respuesta a IFN-gamma. Estas diferencias pueden contribuir a la patogénesis de varias de las infecciones que afectan desproporcionadamente a los recién nacidos.

Los recién nacidos a término normales tienen niveles de células B similares a los adultos, algunas células plasmáticas y prácticamente no hay síntesis en suero o anticuerpos secretores de inmunoglobulinas.

Inmunoglobulinas: en útero, las concentraciones de inmunoglobulinas en suero permanecen muy bajas (por debajo de 100 mg/dL) hasta las 18 a 20 semanas de gestación. La mayoría de las inmunoglobulinas del suero del recién nacido son derivadas por transferencia materna transplacentaria de IgG durante el tercer trimestre del embarazo. Al nacer, niveles de IgG del suero neonatal son iguales o ligeramente superiores a los niveles de IgG sérica materna. Esta IgG adquirida pasivamente incluye anticuerpos como resultado de la vacunación materna dada antes o durante el embarazo. El nivel de IgG gradualmente cae a aproximadamente 400 mg/dL a los tres meses de edad ya que la IgG materna es metabolizada (vida media de IgG 30 días) y luego progresivamente aumenta una vez que el niño comienza la síntesis de IgG. Este período de baja IgG entre aproximadamente tres a seis meses de edad se llama hipogammaglobulinemia fisiológica de la infancia y no se asocia generalmente a enfermedad.

La transmisión materna de IgG's sirve adecuadamente como opsoninas termoestables para bacterias Gram-positivas pero no para organismos Gram-negativos. Esto podría explicar, en parte, la mayor frecuencia de infecciones Gram-negativas en este grupo de edad.

En condiciones normales las inmunoglobulinas IgA, IgM, IgD y IgE no cruzan la placenta y la presencia de niveles elevados de IgM o IgA en sangre del cordón umbilical sugiere infección intrauterina. En niños normales, la concentración de IgM se elevará rápidamente desde el primer mes después del nacimiento, probablemente en respuesta a la estimulación antigénica masiva presente en el nuevo entorno. Sin embargo, esta IgM puede no ser tan funcionalmente eficaz, la IgM neonatal puede no proporcionar suficientes opsoninas termoestables contra organismos gram negativos. Los niveles de IgA también aumentan gradualmente durante el primer año de vida. El bebé alimentado con leche materna recibe anticuerpos IgA secretorios maternos que ofrecen protección contra las infecciones gastrointestinales y respiratorias. Estos anticuerpos IgA están presentes solamente

en el tracto gastrointestinal y tracto respiratorio superior y no se absorben en el aparato circulatorio del bebé.

SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO NEONATAL

El sistema inmune fetal, se enfrenta a un conjunto complejo de las demandas fisiológicas, incluyendo la protección contra la infección, evasión de respuestas de citoquinas pro inflamatorias potencialmente dañinos que pueden inducir reacciones aloinmunes entre la madre y el feto, y equilibrio de la transición del medio intrauterino estéril para el mundo "hostil" que es rico en agentes patógenos extraños. Los recién nacidos deben confiar en su inmunidad innata para la protección contra la infección, dada la limitada exposición a antígenos en el útero y la relativa inmadurez del sistema inmune adaptativo.

Células dendríticas: están en la interfaz de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Son las células presentadoras de antígenos primarios para las células T vírgenes. La sangre de cordón expresa bajos niveles de antígeno humano leucocitario (HLA)-DR, CD1a y moléculas coestimuladoras, como CD80, CD40, como consecuencia, estas células muestran una actividad disminuida para células T. Estas células también tienen una baja capacidad para producir interleucina-12 (IL-12), que puede explicar la disminución en la producción de interferón gamma, estos hallazgos también pueden ayudar a explicar la reacción de hipersensibilidad retardada en neonatos.

Macrófagos: derivan de monocitos que se diferencian cuando entran en los tejidos. Expresan receptores de reconocimiento de patrón (PRRs) y juegan un papel importante en digerir microbios y presentación de antígenos a los linfocitos. Además, secretan varios mediadores inflamatorios, los macrófagos neonatales pueden tener respuestas disminuidas ante productos derivados de patógenos como el lipopolisacárido (LPS). LPS es el componente primario inmunoestimulante de la pared bacteriana de las bacterias Gram-negativas. LPS normalmente induce una respuesta inflamatoria por señalización a través del receptor 4 (TLR-4) unido a

CD14 y MD-2 (una molécula extracelular asociada) en la superficie de los macrófagos.

Neutrófilos: son leucocitos que tienen gránulos citoplásmicos que contienen proteínas antimicrobianas catiónicas y péptidos (APPs) que matan los microorganismos o desactivan sus toxinas por mecanismos dependientes de oxígeno. Los recién nacidos manifiestan defectos cuantitativos y cualitativos en la amplificación, la movilización y la función de la respuesta de neutrófilos. El mayor déficit en los neutrófilos de los recién nacidos es la limitada capacidad para acelerar la producción de neutrófilos en respuesta a la infección, este déficit es más pronunciado en niños prematuros. La neutropenia es un indicador de mal pronóstico en el recién nacido con sepsis bacteriana.

Monocitos: son los precursores circulantes de los macrófagos, que juegan un papel clave en el reconocimiento temprano de los microbios y la inducción de las respuestas de citocinas. El número de monocitos sanguíneos, así como la capacidad para producir monocitos, es similar en los recién nacidos y adultos, sin embargo, la afluencia de monocitos en sitios de inflamación y la subsiguiente respuesta inflamatoria es retardada y atenuada en los recién nacidos. Otras diferencias de los monocitos en neonatos respecto a los monocitos en adultos son: los monocitos neonatales ingieren y matan bacterias Gram-positivas y Gram-negativas tan eficazmente como monocitos adultos, aunque la producción de IL-12 por estas células es inferior a niveles adultos después de la exposición a estreptococos del grupo B. También, los monocitos de bebés prematuros producen menos TNF-alfa, IL-1 e IL-6 en respuesta a LPS que los monocitos de los pacientes a término, lo que podría contribuir a la susceptibilidad por bacterias Gram-negativas. (11).

La incidencia de sepsis neonatal es muy variable y depende de la definición, región, institución, tiempo, etc. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en

Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía. En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30%. (3)

La mortalidad neonatal es el principal componente de la mortalidad infantil de la que aproximadamente el 50% se registra en el primer año de vida, siendo mayor en el período neonatal temprano (<7 días de vida). En México la mortalidad que ocurre después de la vigésima octava semana de gestación y los primeros 7 días de vida extrauterina ocupa los primeros lugares como causa de mortalidad hospitalaria siendo la tasa promedio para 2002 de 20.5 por cada 1000 Nacidos vivos.

En la base de datos del Hospital Infantil de México en el año 2015 se reportan un total de 395 pacientes cuyo diagnóstico principal incluye la palabra sepsis; con la siguiente distribución: recién nacido-neonato 44 pacientes (11.1%), lactante 113 pacientes (28.6%), preescolar 69 pacientes (17.4%), escolar 91 pacientes (23%), adolescentes 76 pacientes (19.2%), mayores de 18 años 2 pacientes (0.5%).

NUEVOS CRITERIOS SEPSIS 2016

De acuerdo al tercer consenso para definiciones de sepsis y choque séptico propuestos en 2016. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, entendida hoy en día como una respuesta del huésped a la infección que involucra no solo la respuesta pro y anti-inflamatoria, sino también, modificación en vías no inmunológicas por ejemplo: cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, etc, que llevaron a revisar las definiciones de sepsis y choque séptico realizadas en 1991.

En los nuevos criterios de 2016 los expertos en sepsis, la European Society of Intensive Care Medicine y Society of Critical Care Medicine definen:

- Sepsis como: la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia.
- Choque séptico: aquella situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes, son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de uso de vasopresores para mantener una tensión arterial media $>$ o igual de 65mmHg y por presentar un lactato sérico $\geq 2\text{mmol/l}$ (18mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40%.
- El término sepsis grave no se contempla, al resultar redundante. (12)

Los cuadros definidos anteriormente como sepsis, al cumplir los criterios de SRIS pero que no presentan falla orgánica, se entienden ahora como cuadros infecciosos no complicados.

Esta nueva definición propone una nueva herramienta clínica para identificar a los pacientes con sepsis que sustituya a los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ya que estos, no solo están presentes en pacientes con infección y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped. Para la identificación de disfunción orgánica múltiple, los expertos recomiendan utilizar una nueva escala, denominada q-SOFA (quick SOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos rápidamente medibles los cuáles son: alteración del nivel de consciencia, definido como una puntuación en la escala de coma de Glasgow \leq de 13, tensión arterial sistólica menor de 100, frecuencia respiratoria mayor de 22rpm. Cuando al menos dos de los tres criterios están presentes, tiene una validez predictiva similar al SOFA para detectar a aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. (12)

Sin embargo, estos criterios, solo están validados en pacientes mayores de 18 años de edad, por lo que las definiciones para sepsis y disfunción orgánica múltiple han

sido desarrolladas por la Conferencia de Consenso Internacional sobre Sepsis Pediátrica, las cuales son importantes para la estandarización de los estudios observacionales y en la evaluación de las intervenciones terapéuticas en ensayos clínicos pediátricos y que también son útiles para determinar la gravedad de la enfermedad en niños y en el seguimiento de la evolución clínica y respuesta al tratamiento. (2)

GRUPOS DE EDAD: el panel de consenso utiliza valores fisiológicos y de laboratorio relacionados con la edad para modificar las definiciones para los pacientes adultos. Se identifican seis grupos de edad de edad: recién nacidos: 0 días a 1 semana, neonatos: 1 semana a 1 mes, lactantes: 1 mes a 1 año, niños pequeños y preescolares: ≥ 1 a 5 años, escolar ≥ 5 años a 12 años, adolescentes de 12 a < 18 años.

Para hablar de sepsis neonatal, son necesarias las siguientes definiciones: recién nacidos a término: nacidos con edad gestacional ≥ 37 SDG, prematuros tardíos: nacidos entre 34 y 36 SDG, prematuros: son los nacidos antes de las 34 semanas de gestación.

INFECCIÓN: se define como la presencia presunta o comprobada de cualquier agente patógeno y que puede ser probada por cultivo positivo, tinción de tejido, o prueba de reacción en cadena de polimerasa. (2)

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS): es una respuesta inflamatoria generalizada que puede o no estar asociada con infección. Se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios (uno de los cuales debe ser forzosamente: temperatura anormal o conteo anormal de leucocitos):

- Temperatura corporal: (rectal, vesical, oral o central) $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia: definida como una frecuencia cardiaca media de más de dos desviaciones estándar por encima de la normal para la edad, o para los niños

menores de un año de edad, bradicardia definida como una frecuencia cardiaca media < percentila 10 para la edad.

- Taquipnea: Definida como frecuencia respiratoria media de dos desviaciones estándar por encima de la normal para la edad o necesidad de ventilación mecánica para un proceso pulmonar agudo.
- Cuenta leucocitaria elevada o disminuida para la edad, o >10 % neutrófilos inmaduros.

En recién nacidos (de 0 a 7 días) se considera taquicardia FC >180 lpm, bradicardia <100lpm, FR >50rpm, leucocitosis >34,000/mm³, presión sanguínea sistólica <65 mm/Hg.

En el neonato (de 8 a 28 días) se considera anormal una FC >180 lpm y < 100 lpm, FR >40 rpm, leucocitos >19 500 ó < 5000 /mm³ y presión sistólica < 75 mm/Hg. La temperatura debe ser tomada rectal, vesical, oral ó por sensor en catéter central.
(13)

Estos puntos de corte que definen criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica específicos por edad, fueron elegidos para ser parámetros indicativos sensibles de un estado inflamatorio sistémico, lo que permite identificar el número máximo de posibles pacientes con sepsis en ensayos clínicos y observacionales.
(2)

El consenso internacional de sepsis en pediatría establece que la principal diferencia en la definición de SIRS entre adultos y niños es que el diagnóstico de SIRS pediátrica requiere que estén presentes anomalías en la temperatura y/o leucocitos, (es decir, SIRS no debe diagnosticarse en pacientes pediátricos si solo se exhibe taquicardia y/o taquipnea). (2) ANEXO 1.

SEPSIS: Se define como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de infección presunta o comprobada.

SEPSIS GRAVE: Sepsis asociada con disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) o disfunción de dos o más sistemas.

CHOQUE SÉPTICO: se refiere a sepsis con disfunción cardiovascular que persiste a pesar de la administración de ≥ 40 mL/kg de líquido isotónico en una hora.

CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO: Existen dos tipos de choque séptico refractario:

- Choque séptico refractario a líquidos: cuando persiste la disfunción cardiovascular a pesar de reanimación con líquidos de 60 mL/kg.
- Choque séptico resistente a catecolaminas: cuando el choque persiste a pesar de terapia con dopamina ≥ 10 mcg/kg/min o catecolaminas de acción directa (epinefrina, norepinefrina).

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE: LA identificación y cuantificación de la disfunción del órgano es útil para el seguimiento de cambios clínicos y la respuesta al tratamiento en niños con choque séptico. El consenso internacional sobre Sepsis pediátrica desarrolló criterios de disfunción orgánica basada en varios sistemas de puntuación, teniendo en cuenta equilibrio entre especificidad, sensibilidad y disponibilidad de pruebas de laboratorio.

- Cardiovascular: hipotensión, o dependencia de una droga vasoactiva para mantener la presión arterial, o dos de los siguientes: acidosis metabólica, elevación del lactato arterial, oliguria o llenado capilar prolongado.
- Respiratoria: Tensión arterial de oxígeno / Fracción de oxígeno inspirado= $(PaO_2/FiO_2) < 300$, tensión arterial de dióxido de carbono $(PaCO_2) \geq 20$ mmHg sobre la basal de $PaCO_2$, necesidad de $\geq 50\%$ FiO_2 para mantener % de saturación de oxígeno $\geq 92\%$, o necesidad de ventilación mecánica no electiva.
- Neurológica: Glasgow ≤ 11 o deterioro agudo del estado mental.
- Hematológica: recuento de plaquetas $< 80\,000/\mu\text{L}$ o una disminución de 50 % del valor más alto registrado en los últimos tres días o coagulación intravascular diseminada (CID), una coagulopatía de consumo diagnosticada por hallazgos clínicos de hemorragia y microtrombos y anormalidades de laboratorio incluyendo trombocitopenia, prolongación de tiempos de

coagulación (TP y TTPa) y la evidencia de fibrinólisis (fibrinógeno bajo con productos de degradación de fibrina elevados), que es una manifestación hematológica común en la sepsis.

- Renal: creatinina sérica ≥ 2 veces límite superior normal para la edad o aumento al doble en la creatinina basal.
- Hepático: Bilirrubina Total ≥ 4 mg/dL (no aplicable a recién nacidos) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2 veces límite superior normal para la edad.

ANEXO 2

SEPSIS NEONATAL: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia o como resultado de infección probada o sospechada durante el primer mes de vida extrauterina. La cual se clasifica por probabilidad diagnóstica en:

- Sepsis neonatal con cultivo positivo: Un hemocultivo positivo (cuando un patógeno bacteriano es aislado) es diagnóstico de sepsis neonatal.
 - Sepsis probable: cuando un patógeno no puede ser aislado en cultivos, sin embargo, el recién nacido tiene clínica típica de sepsis.
 - Infección poco probable: niños con síntomas leves o transitorios (únicamente fiebre, u otros síntomas con resolución rápida) quienes continúan con buena apariencia, con laboratorios normales y cultivos negativos a las 48 horas, en quienes es poco probable que padezcan sepsis.
- SEPSIS NEONATAL TEMPRANA: se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia o como resultado de infección probada o sospechada, que aparece en los primeros 3 días de vida, (para algunos autores hasta los 7 días de vida). (3)

Los microorganismos más comúnmente implicados en la sepsis neonatal difieren entre instituciones, sin embargo, a continuación se enlistan los más comunes:

- Gram-negativos como: *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* y *Salmonella*.

- Gram-positivos: *estreptococo del grupo B* (principalmente en Estados Unidos y Europa), *Staphylococcus Aureus*, *estafilococos coagulasa negativo* y *Listeria Monocytogenes*. (3)

La sepsis de aparición temprana es causa de ingreso y de mortalidad neonatal hasta en un 8.7%, aunque en prematuros de menos de 1500gr puede llegar hasta 26.5% y alcanzar una mortalidad de hasta 30%. ((14)

Los hallazgos clínicos más comunes incluyen:

- Hipoglucemia (<40 mg / dl, 22%).
- Hipotermia (<36.5C, 20%).
- Hiperglucemia (> 140 mg / dl, 19%)
- Apnea (18%). Es más probable en recién nacidos prematuros que en recién nacidos a término. (15).
- Dificultad respiratoria 85 %
- Ictericia: 35%
- Hepatomegalia: 33%
- Mala alimentación: 28%
- Vómitos: 25%
- Distensión abdominal: 17%.
- Diarrea: 11%.
- Taquicardia.
- Otros: bradicardia, hipotensión, mala perfusión,
- Manifestaciones neurológicas: letargo, disminución del tono muscular, pobre alimentación, irritabilidad y convulsiones. Las convulsiones son una presentación infrecuente de la sepsis neonatal pero se asocian con una alta probabilidad de infección. (16)

Los principales factores de riesgo para padecer sepsis neonatal temprana son:

- Ruptura prematura y prolongada de membranas, (más de 18 horas).
- Corioamnioititis.

- Colonización del tracto genital con *Streptococo del Grupo B*.
- Infección de vías urinarias.
- Edad de gestacional menor de 37 semanas.
- Restricción en el crecimiento intrauterino.
- Asfixia al nacimiento.
- Sexo masculino, lo cual puede estar relacionado con genes inmunorreguladores ligados al cromosoma X.
- Inmunodeficiencias.
- Errores del metabolismo, tal como galactosemia. (3)
- Colonización materna por *Streptococos Grupo B*.
- Embarazos múltiples.

El abordaje inicia al interrogar antecedentes del embarazo y el parto, incluyendo factores de riesgo para sepsis y el uso y la duración de la profilaxis antibiótica intraparto materna, examen físico completo, pruebas de laboratorio: hemocultivos, punción lumbar, hemograma completo con recuento diferencial y plaquetas, radiografía de tórax (si se presentan síntomas respiratorios), cultivos de aspirados traqueales si se encuentra intubado, niveles de proteína C reactiva (PCR) los cuales no son rutinariamente necesarios pero pueden ser útiles para determinar la longitud de la terapia si se sigue en serie. (11)

- SEPSIS NEONATAL TARDÍA: Se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia o como resultado de infección probada o sospechada, que aparece después de los 3 días de vida extrauterina y que puede ser de adquisición nosocomial o de la comunidad. (3). Sepsis neonatal tardía es una importante causa de morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros, ocurre aproximadamente en 8% a 30% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, y en el 40% de los neonatos con extremadamente bajo peso al nacer. (10)

Padecer sepsis neonatal tardía, en paciente con extremadamente bajo peso al nacer afecta significativamente los resultados del desarrollo neurológico a los 22 meses de vida. (10)

Hay varios factores que pueden aumentar el riesgo de padecer sepsis neonatal tardía; por ejemplo:

- Portar catéter vascular central permanente en el momento de la infección.
- Procedimiento quirúrgico antes de la infección. (15)
- Interrupción de las barreras naturales (piel y mucosas).
- Procedimientos invasivos: (por ejemplo, la intubación endotraqueal).
- Enterocolitis necrosante.
- Uso prolongado de antibióticos.
- Uso de bloqueadores de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones. (11)

Los organismos más comúnmente aislados incluyen:

- Estafilococos coagulasa-negativa, en más de un tercio de los casos, que pueden o no estar asociados a algún dispositivo invasivo.
- Infecciones virales respiratorias. (15)
- *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* y *Cándida*, asociados a infección grave. (10)

Los signos y síntomas de sepsis neonatal son inespecíficos; sin embargo, dentro de los más frecuentes se enlistan:

- Hipotermia (41%).
- Hiperglucemia (38%)
- Apnea (38%)
- Bradicardia (30%). (15)
- Irritabilidad.
- Letargia.
- Síntomas respiratorios: taquipnea, estridor, hipoxia.

- Mala alimentación.
- Taquicardia.
- Mala perfusión.
- Hipotensión

Debe realizarse una evaluación diagnóstica completa que abarca desde antecedentes sobre el embarazo y el parto, incluyendo factores de riesgo para sepsis y el uso y la duración de la profilaxis antibiótica intraparto materna, examen físico completo, pruebas de laboratorio: hemocultivos, punción lumbar, hemograma completo con recuento diferencial y plaquetas, radiografía de tórax (si se presentan síntomas respiratorios), cultivos de aspirados traqueales si se encuentra intubado, niveles de proteína C reactiva (PCR) los cuales no son rutinariamente necesarios pero pueden ser útiles para determinar la longitud de la terapia si se sigue en serie, urocultivo y cultivos de cualquier otro foco potencial de infección. (11)

El diagnóstico de sepsis neonatal debe realizarse de manera temprana, para evitar complicaciones, secuelas y disminuir la mortalidad. Se ha observado que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, y que el estándar de oro que es el hemocultivo, es un método lento y con un aislamiento positivo en los mejores casos de 40-60%. (17)

Hemocultivos: un hemocultivo positivo establece diagnóstico definitivo de sepsis neonatal, la sensibilidad de un solo hemocultivo para detectar bacteriemias neonatales es aproximadamente un 90%. Los hemocultivos pueden obtenerse por venopunción, punción arterial o por muestreo de una arteria umbilical recién canalizada o un catéter de acceso vascular. Obtener al menos un cultivo antes de iniciar tratamiento antibiótico empírico en los recién nacidos con una alta sospecha clínica de sepsis; el volumen óptimo de sangre se basa en el peso del bebé; un volumen de sangre mínimo de 1 mL es deseable para la detección óptima de bacteriemia; el volumen óptimo sugerido es de 2 mL para niños con peso \leq 3 kg y 3 mL para aquellos que pesan entre 3 a 5 kg. El uso de sistemas de monitoreo automatizado continuo de los cultivos de sangre ha acertado el

tiempo para identificar cultivos de sangre positivos. En la mayoría de los casos de sepsis neonatal, los hemocultivos se convierten en positivo dentro de las primeras 24 a 36 horas.

Un hemocultivo positivo es diagnóstico de sepsis, cuando un patógeno bacteriano conocido es aislado. El aislamiento de la flora de la piel sugiere contaminación en lugar de infección, la contaminación también se sugiere cuando varias especies diferentes crecen en el cultivo. Los estafilococos coagulasa negativa pueden ser patógenos aislados en pacientes con catéteres vasculares o dispositivos invasivos, mientras que un hemocultivo único positivo para estafilococos coagulasa negativos es probable que represente un contaminante en niños de término que no cuenten con estos factores de riesgo. (18)

El número de resultados falsos negativos obtenidos por hemocultivo no es insignificante, especialmente en sepsis de inicio temprano, para los que se informa que la sensibilidad es menor del 10%. (15)

El hemocultivo positivo es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos, sin embargo, cuenta con sensibilidad de 11% a 78%, esto puede deberse al bajo volumen de sangre disponible para cultivos e intermitente o bajo nivel de bacteriemia. En consecuencia, la interrupción del tratamiento antibiótico no se recomienda en niños con sepsis probable, aunque el hemocultivo se encuentre negativo, así, el papel de marcadores bioquímicos, es importante para apoyar el diagnóstico de sepsis. (10)

La punción lumbar debe realizarse en recién nacidos sometidos a evaluación para sepsis, ya que pueden faltar signos clínicos que sugieran meningitis, si existe inestabilidad hemodinámica la punción lumbar puede postergarse hasta que el estado del paciente se ha estabilizado. El líquido cefalorraquídeo debe enviarse para Gram, cultivo, citológico y citoquímico. La interpretación del LCR debe tener en cuenta las variaciones debido a la edad cronológica, edad gestacional y peso al nacer. La Academia Americana Pediatría en 2012 recomienda que la punción lumbar se realice en un niño con cualquiera de las siguientes condiciones clínicas: hemocultivo positivo, resultados clínicos altamente sugestivos de sepsis, laboratorios altamente sugestivos de sepsis, empeoramiento de la situación clínica con la terapia antibiótica.

Urocultivo: debe ser incluido en la evaluación de sepsis para aquellos pacientes que tengan mínimo 7 días de vida, ya que los pacientes ≤ 6 días de vida con un urocultivo positivo es reflejo del alto grado bacteriemia en lugar de una infección de vías urinarias.

Los aspirados traqueales pueden ser de valor si son obtenidos inmediatamente después de la intubación, sin embargo, en pacientes que ya llevan varios días intubados pueden reflejar colonización de las vías respiratorias inferiores en lugar de indicar un patógeno causal.

BIOMARCADORES

Un biomarcador es una característica objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica. (6)

El biomarcador ideal debe contar con las siguientes características: tener un alta sensibilidad y especificidad, ser costo efectivo y rápido a disposición. (19)

En el área de investigación de la sepsis, el uso de biomarcadores es tan emocionante como frustrante; existen cerca de 200 candidatos de biomarcadores en cerca de 4.000 estudios evaluados hasta la fecha. En sepsis, el interés por los biomarcadores fue provocado por la realización de laboratorios de rutina, dado el retraso (típicamente 48-72 h) y la presencia de hemocultivos falsos negativos, promoviéndose el uso de biomarcadores circulantes para la detección rápida de sepsis. En general, existe un consenso de que la evaluación simultánea de múltiples biomarcadores y sus mediciones en serie deben tener prioridad sobre una sola medición y el enfoque de un solo objetivo. Esto se aplica tanto a la identificación y el seguimiento del estado inmuno-inflamatorio. (20)

En las últimas décadas, una gran cantidad de esfuerzos se ha centrado en los marcadores bioquímicos. Hasta la fecha, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) son los marcadores más utilizados para identificar sepsis y guiar el manejo de ésta en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La PCR carece

de especificidad para discriminar consistentemente entre las infecciones y afecciones inflamatorias no infecciosas; además, se eleva tarde. PCT tiene la ventaja de aumentar más rápido y parece ser más específico para las infecciones bacterianas; sin embargo, sus valores dependen de la edad gestacional (EG) y la edad postnatal, especialmente en los primeros días de vida. (4)

PROTEINA C REACTIVA (PCR)

La proteína C reactiva, es una proteína plasmática segregada en el hígado cuando existe inflamación aguda, infección o degradación tisular en el organismo. El incremento en los procesos inflamatorios se debe al aumento de concentración plasmática de IL-6 (producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T). Ejerce una acción proinflamatoria relacionada con la de la IL-1 y TNF, citoquinas que promueven su síntesis. Actúa fundamentalmente sobre hepatocitos, induciéndolos a producir reactantes de fase aguda. Se dice que es una proteína de fase aguda por su presencia en los procesos inflamatorios. PCR juega un papel importante en la inmunidad innata, como un primer sistema de defensa frente a infecciones.

La proteína C Reactiva (PCR) fue descrita en la década de 1930 y desde entonces múltiples estudios han demostrado elevación de la PCR en varias etiologías infecciosas y no infecciosas que comparten un fondo común de la inflamación o lesión de tejidos. En recién nacidos, las medidas seriales de la PCR en las primeras 24 a 48 horas de síntomas aumenta la sensibilidad de la prueba, con la sugerencia de que los valores de PCR normales durante este período tienen un valor predictivo negativo de 99% para la determinación de infección. Niveles elevados de PCR pueden ser más difíciles de interpretar, especialmente para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, porque factores tales como la ruptura prematura de membranas, fiebre materna, sufrimiento fetal, hipertensión inducida por el embarazo y uso de esteroides prenatales también pueden causar elevación de PCR. Además, los estudios han sugerido una variación fisiológica de la PCR durante los primeros días de vida limitando el uso de sus valores. La edad gestacional influye en la

cinética de PCR, en recién nacidos prematuros quienes presentan menor elevación y por menor tiempo en comparación con el recién nacido a término saludable. (11)

Una sola medición de la PCR poco después del nacimiento no es un marcador útil en el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, la evaluación secuencial de PCR puede ayudar a apoyar un diagnóstico de sepsis. Si el nivel de PCR sigue siendo persistentemente normal ($< 1 \text{ mg/dL}$ [10 mg/L]), la sepsis bacteriana neonatal es poco probable. Los niños con niveles elevados de PCR que disminuyen a $< 1 \text{ mg/dL}$ (10 mg/L) 24 a 48 horas después de la iniciación de la terapia antibiótica por lo general no están infectadas y generalmente no requieren más tratamiento antibiótico si los cultivos son negativos. (21)

Aunque la PCR es ampliamente utilizada para diagnosticar sepsis y como monitor de la respuesta al tratamiento antibiótico en los recién nacidos, su utilidad es cuestionable porque sus valores máximos se alcanzan sólo después de una demora de 2 a 3 días después del estímulo infeccioso y su valor puede elevarse sin tratarse de un proceso infeccioso. (10)

PROCALCITONINA (PCT)

Procalcitonina (PCT), es la prohormona de la calcitonina, una proteína de 116 aminoácidos con peso molecular de 13 kDa. En individuos sanos los niveles de este marcador son indetectables.

Se degrada por proteasas específicas y tiene una vida media de 25 a 30 horas, el principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Los niveles de PCT incrementan a las 3-4 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. Esta respuesta es considerablemente más rápida que la PCR, cuyos niveles aumentan lentamente y el pico se presenta a las 48 horas. (22). El sitio exacto de su producción en pacientes con sepsis se

desconoce, pero se ha observado que el hígado o las células neuroendocrinas del pulmón son los sitios probables de producción extra tiroidea.

Varios estudios observacionales han sugerido que procalcitonina puede ser un marcador útil para detectar infecciones bacterianas graves en los niños pequeños febriles, datos limitados en niños prematuros indican que procalcitonina mayor de 0,5 ng/mL [0.5 mcg/L] es equivalente o mejor que la PCR en la detección de infección bacteriana. En un metanálisis de 16 estudios, la sensibilidad combinada de procalcitonina para la detección de sepsis neonatal fue de 81% y la especificidad fue del 79%. Así, aunque procalcitonina es un marcador prometedor, no parece ser fiable como el único o principal indicador diagnóstico para sepsis neonatal. (23)

La PCT se diferencia de la PCR, en que los niveles de PCT aumentan más rápidamente y puede ser más útil para la detección de sepsis neonatal temprana. Auriti y colegas, realizaron un estudio observacional multicéntrico, prospectivo con 762 recién nacidos, que mostró un incremento significativo del valor medio de PCT en los recién nacidos con sepsis, en comparación con aquellos sin sepsis (3,58 vs 0.49 ng/mL; $P < 001$), además, un valor de corte de 2.4 ng/mL fue sugerido como el nivel más exacto para la diferenciación de la sepsis en recién nacidos independientemente de la edad gestacional, con una sensibilidad de 62% y una especificidad de 84%. Un metanálisis de 16 estudios (1959 recién nacidos), demuestra que PCT tiene sensibilidad y especificidad de 81% y 79% respectivamente. (11)

PCT tiene un papel establecido como un biomarcador en pacientes sépticos y se ha demostrado que se correlaciona estrechamente con la infección, sin embargo, hay otras condiciones que pueden dar lugar a niveles elevados de PCT sin signos de infección, incluyendo: cirugía mayor y trauma, quemaduras severas, shock cardiogénico, el estrés del nacimiento en los recién nacidos; los diferentes tipos de terapia inmunológica, tales como transfusiones de granulocitos, administración de globulina antilinfocítica, anti-CD3, terapia con citoquinas o anticuerpos y los

pacientes con infarto agudo del injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Kawasaki, los diferentes tipos de vasculitis) y los síndromes paraneoplásicos.

Por otra parte, el papel de la PCT como un factor de mal pronóstico en los pacientes ingresados en el servicio de urgencias a causa de sepsis aún no se ha demostrado.
(19)

En 1998 se realizó una búsqueda de los valores séricos de procalcitonina en neonatos sin proceso infeccioso, concluyendo que existe elevación en las primeras horas de vida, y que siempre disminuye a rangos de normalidad a las 36hrs de vida. El punto de corte para predecir proceso séptico se han informado desde 1999 valores de corte de 0.5 como positividad; pero es hasta el estudio de Chiesa del 2003, donde se identifican 3 puntos de corte de acuerdo a la edad postnatal siendo >1 a las 0 hrs con una sensibilidad de 79% y especificidad de 95%, >100 a las 24hrs con sensibilidad de 95% y especificidad de 96%; y >50 a las 48hrs con sensibilidad de 84% y especificidad del 100%.

En la actualidad, PCT tiene sólo una única recomendación oficial para su uso en la práctica clínica, como una herramienta complementaria para la discriminación entre la presencia o ausencia de infección en adultos gravemente enfermos que desarrollan nuevamente fiebre. (20)

PRESEPSIN

En 2005, Yaegashi et al. identifica un nuevo marcador biológico, nombrado CD14 soluble (SCD14-ST) o presepsin; partiendo de la fisiología de la inmunidad innata que es la primera barrera contra bacterias, virus y hongos; la principal célula que forma parte de este sistema es el monocito-macrófago; cuya activación se da al estar en contacto con elementos del patógeno; conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), por ejemplo los lipopolisacáridos de las bacterias. Al reconocerse los PAMPs en la membrana celular por receptores y

correceptores, se inicia la transmisión de señales anti-infecciosas, promoviendo la expresión de genes responsables de la defensa del huésped, incluyendo genes que codifican para las citoquinas.

CD14 (356 aminoácidos, 55kDa) tiene la capacidad de reconocer diferentes familias de ligandos, incluyendo lípidos, peptidoglicanos y otras estructuras superficiales en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Uno de los PAMP's más estudiados es el lipopolisacárido (LPS), que requiere asociación a la proteína de suero LBP (lipoproteína de unión a proteínas). CD14 participa en la presentación de LPS a Toll Like Receptors y en la producción de citoquinas por las células efectoras. La unión de CD14-LPS-LBP activa el receptor de tipo toll 4 (TLR4), iniciando así la reacción inflamatoria del huésped frente a agentes infecciosos. El complejo LPS-LBP-CD14 se libera en la circulación por acción de CD14. Este CD14 sufre proteólisis después de la exposición al LPS y libera fragmentos de 47kD y 30Kd, el principal es CD14 soluble (sCD14)), mejor conocida como presepsin; así, presepsin representa un biomarcador de la fase inicial de la infección sistémica. (4)

Encontrar en la circulación niveles elevados de presepsin traduce la existencia de monocitos activados en respuesta a patógenos. Los monocitos-macrófagos están presentes en la circulación de manera fisiológica, por lo tanto, existen niveles fisiológicos de presepsin en la circulación. La concentración sérica de sCD14 en voluntarios adultos sanos varía desde 1,5 hasta 5 mg/L. (8)

El concepto de este biomarcador sugiere que las concentraciones de presepsin deben ser detectables en individuos sanos, debe aumentar temprano en caso de una infección bacteriana y su aumento depende de la intensidad de la respuesta inmune innata.

Se han desarrollado métodos de ELISA para la detección de presepsin en sangre. Primero en 2005, presepsin fue descrito como altamente específico en pacientes sépticos, utilizando un análisis convencional ELISA, años más tarde, un ensayo de

ELISA quimioluminiscente de un solo paso (PATHFAST) fue validado para la medición de rutina de presepsin (24), con este análisis, un valor de umbral preliminar (415 µg/L) se asoció con una sensibilidad (80%) y especificidad (81%) para el diagnóstico de sepsis. (25). Además, los métodos de dosificación rápidos, con base en el inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia, están disponibles y permiten mediciones automatizadas en un corto período de tiempo. (19)

Endo, et al, realizaron un modelo de sepsis en conejos en el que se demostró que los niveles presepsin aumentaron 2 hrs después del inicio de la infección, alcanzó un pico a las 3 hrs, y luego, gradualmente fue disminuyendo en 4-8 hrs. Además, se obtuvo la vida media plasmática de presepsin la cuál es de 4-5 h. (26)

Shozushima et al, demostró una correlación entre valores de presepsin y la severidad de la sepsis. Valores de corte fueron significativamente mayores en pacientes con sepsis grave (1,992.9 pg/ml) que en pacientes que no tienen una infección (294.2 pg/ml) como complicación, infección local (721 pg/ml) y sepsis (817.9 pg/ml). (26)

Pgni, et al, realizaron un estudio en población pediátrica, incluyeron recién nacidos sanos a término y recién nacidos prematuros sin signos clínicos de infección ingresados en la unidad neonatal y midieron concentraciones en sangre de presepsin, de los 684 neonatos incluidos en el estudio, 484 (70,8%) eran nacidos a término y 200 (29,2%) fueron prematuros (24 – 36 semanas de gestación). En recién nacidos a término, el valor medio de presepsin era 603.5 pg/mL (rango intercuartil: 466.5 – 791 pg/mL; 5 ° y 95 centiles: 315 y 1178 pg/mL respectivamente). En niños prematuros, el valor medio de presepsin fue ligeramente superior, 620 pg/mL (rango intercuartil: 503 – 864 pg/mL; 5 ° y 95 centiles: 352 y 1370 pg/mL respectivamente). Concluyendo que la edad posnatal, ni la edad gestacional (termino o pretérmino) afecta los niveles de presepsin, contrariamente a lo que ocurre con PCR y PCT. (4).

Giavarina et al, trabajaron para definir el intervalo de referencia para presepsin en un total de 200 personas, 120 mujeres y 80 hombres entre 18-75 años (mediana de 39 años), libre de enfermedades inflamatorias, se midieron las concentraciones de Presepsin por PATHFAST. En general, los límites de referencia para presepsin fueron 55 – 184 pg/ml, sin encontrar diferencias significativas entre sexos, ni por edad, dichos valores de referencia pueden ayudar a distinguir y descartar rápidamente a sujetos sanos o pacientes con otras patologías. (27)

ANTECEDENTES

Sepsis, sepsis severa y choque séptico, son condiciones con alta mortalidad. El diagnóstico temprano de estas entidades es uno de los pasos claves para mejorar la sobrevida. (19)

El diagnóstico y la intervención tempranos en los pacientes críticos, son uno de los principales factores determinantes del buen pronóstico. En los pacientes sépticos, el biomarcador ideal, sería aquél que permitiera la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de SRIS y predecir la aparición de disfunción orgánica y choque séptico. (28)

Una de las principales ventajas de presepsin es que la elevación sérica de este biomarcador se relaciona con la sobrevida, Ulla, et al. realizaron un estudio en el que utilizaron un grupo de 106 pacientes que se presentaron a urgencias con sospecha de sepsis o choque séptico y otro grupo de 83 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pero sin evidencia clínica de infección, los cuales fueron el grupo control, encontrando que la concentración de presepsin y procalcitonina era mayor en los pacientes con sepsis que en el grupo control, sin embargo, los valores de presepsin al momento de la presentación eran mayores, principalmente en pacientes que no sobrevivieron a 60 días, a diferencia de los que si sobrevivieron; en cambio procalcitonina no demostró ninguna correlación en cuanto a sus valores y la sobrevida. (19)

Masson, et al. Seleccionaron a 50 sobrevivientes y 50 no sobrevivientes en la UCI con similar edad, sexo y tiempo desde el diagnóstico de sepsis al momento de la inscripción. Las muestras de plasma se tomaron los días 1, 2 y 7 después de la inscripción. El resultado se evaluó 28 y 90 días después de la inscripción; y lo que se encontró fue que presepsin temprana (día 1) fue mayor en los difuntos (2.269 pg/ml) que en supervivientes (1.184 pg/ml), con PCT difuntos 18,5 g/L y sobrevivientes 10,8 g/L. La evolución de los niveles de presepsin en el tiempo, fue significativamente diferente, comparando a los sobrevivientes con los fallecidos, mientras que PCT disminuyó de forma similar en los dos grupos. (29)

Otra de las ventajas de presepsin, sobre el resto de biomarcadores es que los niveles séricos de presepsin han demostrado relación con el grado de severidad del cuadro de sepsis, lo cual, queda demostrado en el estudio de Bo Liu, et al. quienes incluyeron 859 pacientes con al menos dos criterios de SRIS y 100 pacientes sanos de edad similar como controles. Los pacientes se clasificaron en 4 grupos: SRIS, sepsis, sepsis severa y choque séptico. Se solicitaron niveles plasmáticos de presepsin y niveles séricos de PCT y se calcularon escalas MEDS y APACHE II, observándose que al momento de la admisión los niveles de presepsin se elevan acorde a la severidad de la sepsis y que el área bajo la curva de presepsin fue mayor que el área bajo la curva de procalcitonina para el diagnóstico de sepsis y como predictor de sepsis severa y choque séptico. Los niveles plasmáticos de presepsin en pacientes sépticos fueron significativamente mayores en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes a los 28 días de seguimiento. (30)

En cuanto a la capacidad de presepsin para distinguir entre infecciones bacterianas y no bacterianas, existe un estudio realizado por Shigeatsu, Yasushi, et al. en el que evaluaron la utilidad clínica de presepsin para discriminar entre las infecciones bacterianas y no bacterianas y lo compararon con procalcitonina (PCT) e interleucina-6 (IL-6). Incluyeron 207 pacientes con sepsis, en quienes se observó que los niveles de presepsin en pacientes con infección bacteriana sistémica o localizada fueron significativamente más altos que en los pacientes con infecciones no bacterianas. Los niveles de presepsin, PCT, e IL-6 en los pacientes con enfermedad infecciosa bacteriana fueron significativamente más altos que en aquellos con enfermedad infecciosa no bacteriana. El área bajo la curva ROC fue 0,908 para presepsin, 0,905 para el PCT, y 0.825 para la IL-6 en pacientes con enfermedad infecciosa bacteriana. El valor de corte de presepsin para la discriminación de las enfermedades infecciosas bacterianas y no bacterianas se determinó que era de 600 pg/ml, con sensibilidad clínica del 87,8% y especificidad de 81,4%, se demostró también que los niveles de presepsin no difirieron

significativamente entre los pacientes con infecciones bacterianas Gram-positivas y Gram-negativas. Y se comparó la sensibilidad de presepsin 91,9% con el gold standard hemocultivo que fue del 35,4%. (26)

Una de las características principales de presepsin, es su utilidad para identificar de todos los pacientes que presentan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a aquellos cuyo síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es secundario a alguna causa no séptica, lo cual queda demostrado en el estudio de Xin, et al. quienes realizaron un meta-análisis para evaluar la precisión diagnóstica de presepsin para identificar sepsis pacientes con inflamación sistémica, incluyeron 8 estudios con un total de 1.815 pacientes. La sensibilidad agrupada IC del 95%: 0,79 a 0,91 y especificidad 0,86 IC del 95%: 0,68 a 0,85. Llegando a la conclusión de que presepsin tiene muy buena precisión diagnóstica (AUC = 0,89) para el diagnóstico de sepsis. Sin embargo, se necesita una evaluación global de todos los índices clínicos para el diagnóstico de la sepsis y la continua reevaluación de presepsin durante el curso de la enfermedad. (31)

Okamura y Yokoi, en el 2011 realizan una comparación de dos métodos para la detección de presepsina, uno a través de ELISA y un sistema basado en un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (PATHFAST), encontrando que el ensayo Pathfast ® Presepsin se correlaciona bien con el ELISA y la concentración de presepsin fue significativamente mayor en el grupo con sepsis que en el grupo sano. (32)

Existen muy pocos estudios realizados en población pediátrica, los cuáles se enfocan a neonatos como el estudio de Mussap, quien incluyó a 26 recién nacidos prematuros no sépticos con edad gestacional (EG) entre 26 y 36 semanas, que ingresaron en la UCIN después del primer día de vida por diversas enfermedades graves. sCD14-ST presepsin fue medida en muestras de sangre entera por inmunoensayo quimioluminiscente. La media de presepsin en sangre en 26 recién nacidos prematuros fue 643,1 ng/L, con una desviación estándar (DE) de 303,8 ng/L; el valor medio fue de 578 ng/L. (33)

Topcuoglu, et al. Evaluaron el papel de presepsin en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en los recién nacidos prematuros; incluyeron en su estudio 42 recién nacidos prematuros (<32 semanas de edad gestacional) con diagnóstico de sepsis neonatal tardía y 40 neonatos con edad gestacional y posnatal similares sin sepsis, quienes sirvieron como controles. Los niveles de presepsin, proteína C reactiva y procalcitonina se midieron al inicio del estudio y en los días tercero y séptimo de la sepsis; obteniendo como resultado que los niveles iniciales presepsin en el grupo con sepsis neonatal tardía fueron significativamente mayores que en el grupo control (1024 pg / ml, mín-máx: 295-8202; frente a 530 pg / ml, mín-máx: 190-782; $p < 0.0001$). El área bajo la curva de receptor de funcionamiento para presepsin era 0.864. estableciéndose como punto de corte 800.5 pg/ml, con una sensibilidad del 67% y 100% de especificidad. También se observó que los niveles de presepsin disminuyeron gradualmente durante el tratamiento. (9)

Poggi, et al. Compararon los niveles de presepsin en sepsis neonatal tardía, siendo mayor en neonatos con sepsis neonatal tardía que en el grupo control (neonatos sanos) (mediana 1295 vs 562 ng/L, $P = .00001$) y seguía siendo más alta durante todo el período de estudio. En el grupo de sepsis neonatal tardía se presentó una reducción en los niveles de presepsin posterior a tratamiento desde el día 1, (mediana 1011 vs 1295 ng/L, $P = .05$), en cambio la proteína C reactiva y procalcitonina en el día 1 no difirieron de los valores basales. El punto de corte fue de 885 ng/L, con 94% sensibilidad y 100% especificidad, la razón de verosimilitud negativa fue de 0.05, y la razón de verosimilitud positiva era infinito. Este estudio demuestra por primera vez en una cohorte de recién nacidos prematuros que presepsin es un biomarcador preciso para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía y también puede proporcionar información útil para el seguimiento de la respuesta a intervenciones terapéuticas. (10). ANEXO 3.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la tasa de mortalidad entre la vigésima octava semana de gestación y los primeros siete días de vida extrauterina, ocupa los primeros lugares de mortalidad hospitalaria siendo la tasa promedio para 2002 de 20.5 por cada 1000 nacidos vivos.

El diagnóstico de sepsis neonatal, debe realizarse de manera temprana, para evitar complicaciones, secuelas y disminuir la mortalidad. Se ha observado que las manifestaciones clínicas de sepsis en neonatos son inespecíficas, y que el estándar de oro para el diagnóstico que es el hemocultivo usualmente tarda varios días y cuenta con aislamiento positivo en los mejores casos de 40-60%, tomando en cuenta, que el tiempo es indispensable en pacientes críticos, el retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano se asocia con un peor pronóstico, lo cual destaca la importancia de realizar un diagnóstico oportuno para disminuir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con sepsis neonatal. (17)

El uso de biomarcadores específicos para el diagnóstico temprano de sepsis es necesario; ya que estos marcadores son de fácil procesamiento e interpretación. Recientemente varios autores evaluaron el papel de presepsin como un biomarcador en adultos, basada en los resultados de estos estudios, presepsin parece ofrecer algunas ventajas sobre PCR y PCT, como por ejemplo: la elevación temprana de sus niveles en sangre, mayor sensibilidad y especificidad y valor pronóstico para el diagnóstico de sepsis neonatal, además, el costo de medir presepsin, es comparable al de procalcitonina, sin embargo, existen muy pocos estudios realizados en población pediátrica que sustenten dicha información.

Por lo que en este estudio, los sujetos de estudio son: pacientes de 0-28 días ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México, en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio de 2017, que cumplan con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de acuerdo con las guías internacionales y

pacientes de 0-28 días ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio de 2017, sanos.

El principal objetivo del estudio será medir niveles de presepsin en los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, para proponer un punto de corte de este biomarcador en neonatos que padezcan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y comparar su comportamiento con el de otros biomarcadores como PCR y PCT.

En México, no existe algún estudio ni en adultos ni en población pediátrica que evalúe presepsin. En la literatura mundial existen muy pocos estudios realizados en neonatos para proponer un punto de corte para diferenciar entre pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a sepsis neonatal y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debida a otras causas que no sean sepsis. Por lo que este estudio será el primer estudio realizado en México que proponga un punto de corte para identificar sepsis neonatal a través de un biomarcador novedoso de forma temprana en una Institución de tercer nivel de atención y de esta manera favorecer el pronóstico y disminuir la tasa mortalidad por sepsis neonatal, así como hacer una correlación con el pronóstico, contribuyendo a disminuir los días de estancia hospitalaria y el uso de antibióticos de amplio espectro valorando de manera temprana la respuesta al tratamiento y el retiro de antibioticoterapia en aquellos pacientes que no lo requieran ya que esto favorece resistencia bacteriana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En el área de investigación de sepsis, el uso de biomarcadores como PCR y PCT ha demostrado que sus niveles se encuentran elevados en pacientes sépticos comparado con los pacientes sanos, pero tienen una capacidad limitada para distinguir entre sepsis y otras condiciones inflamatorias que causen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, además de que no son predictores del pronóstico y la sobrevida. Por lo que al ser presepsin un biomarcador que no sólo es útil para el diagnóstico precoz de sepsis y evaluar su severidad, sino también para predecir el pronóstico de los pacientes con sepsis y demostrar asociación como predictor de mortalidad, la pregunta de investigación es la siguiente:

¿Cuáles son los niveles de presepsin en pacientes de 0-28 días del Hospital Infantil de México que padecen síndrome de respuesta inflamatoria por sepsis neonatal en comparación con los pacientes de 0-28 días del Hospital Infantil de México sanos?

JUSTIFICACIÓN

Sepsis, sepsis grave y choque séptico, son las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Basada en el informe de la promoción global de investigación y excelencia en sepsis, en los países en desarrollo, como el nuestro, la tasa de mortalidad por sepsis es de aproximadamente 45%, en comparación al 30% en el caso de los países desarrollados. (34).

En Estados Unidos se reporta una incidencia de sepsis de 1 a 8 / 1000 nacidos vivos. En México el Instituto Nacional de Perinatología en 1998 reportó una incidencia de 19 /1000 nacidos vivos, mientras que en el 2007 el Hospital General Venados del I.M.S.S. reportó una incidencia de Sepsis en 3.4 / 1000 Nacidos Vivos.

En la base de datos del Hospital Infantil de México en el año 2015 se reportan un total de 395 pacientes cuyo diagnóstico principal incluye la palabra sepsis; con la siguiente distribución: recién nacido-neonato 44 pacientes (11.1%), lactante 113 pacientes (28.6%), preescolar 69 pacientes (17.4%), escolar 91 pacientes (23%), adolescentes 76 pacientes (19.2%), mayores de 18 años 2 pacientes (0.5%).

La incidencia de sepsis está aumentando con el consiguiente incremento en el número de las hospitalizaciones y la utilización de recursos en la atención de pacientes sépticos. El coste anual de la prestación de atención a los pacientes sépticos es de aproximadamente \$ 24 mil millones en los Estados Unidos, lo que representa un aumento del 57% en los gastos de 2003-2007. (20)

El recién nacido que requiere manejo en unidades de cuidados intensivos neonatales tiene mayor riesgo de presentar infecciones nosocomiales asociado a las características de estos pacientes como son prematuridad, inmadurez

inmunológica, estancia hospitalaria prolongada, uso de antimicrobianos de amplio espectro y la exposición a procedimientos terapéuticos y diagnósticos invasivos.

El diagnóstico precoz de la sepsis neonatal es un reto ya que las características clínicas no son específicas y es difícil diferenciar de etiologías no infecciosas. El diagnóstico de sepsis a través del hemocultivo que es el estándar de oro, es limitado para la detección precoz de una infección del torrente sanguíneo, debido a la duración de tiempo requerido para obtener cultivos positivos, excluir la contaminación de muestras y determinar la colonización, ya que ofrece información de 3 a 7 días después de la sospecha de sepsis y el resultado positivo es esperado en 40 a 50% de los casos. Tomando en cuenta que, el tiempo es indispensable en pacientes críticos, el retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano se asocia con un peor pronóstico, lo cual destaca la importancia de un diagnóstico oportuno e instauración temprana de tratamiento dirigido para reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con sepsis. (31).

Los médicos están en necesidad de utilizar biomarcadores específicos para: realizar el diagnóstico temprano de sepsis, identificar a los pacientes infectados que rápidamente se beneficiarían de antibióticos y guiar la duración del tratamiento antibiótico. Estos marcadores deben ser de fácil procesamiento e interpretación. (25)

En los últimos años, varios autores evaluaron el papel de presepsin como un biomarcador en adultos, de acuerdo a los resultados de estos estudios, presepsin ofrece ventajas sobre PCR y PCT, por ejemplo: elevación del nivel sérico de presepsin dentro de las primeras horas de inicio del cuadro de sepsis, y modificación de los niveles séricos dentro de las primeras 24 horas posteriores al inicio del tratamiento, especificidad del 94% y sensibilidad de 100% en la identificación temprana de pacientes con diferentes grados de sepsis, alto valor pronóstico, correlación estrecha con la mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis grave

y choque séptico. Además, el costo de medir presepsin es comparable al de procalcitonina. (19). ANEXO 4.

La utilización de presepsin aporta beneficios como:

- Brindar un diagnóstico y tratamiento oportunos a pacientes con sepsis neonatal y como consecuencia disminuir la mortalidad de nuestra población en estudio.
- Reducir el espectro de cobertura antibiótica y reducir la duración del tratamiento antibiótico: lo cuál disminuirá la probabilidad de que el paciente desarrolle sobreinfección con otras bacterias patógenas y resistentes tales como: *Cándida ssp.*, *Clostridium difficile* o *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.
- Se requiere de marcadores confiables en la detección temprana de infección, para ofrecer tratamiento oportuno, y dirigido, con lo que disminuirá el número de pacientes que inician antimicrobianos injustificados, y por lo tanto evitar el incremento de cepas bacterianas multirresistentes.
- Prevenir las principales complicaciones relacionadas con sepsis como: Falla multiorgánica, alta mortalidad intrahospitalaria, secuelas y deterioro significativo en el desarrollo neurológico. (4), progresión en la severidad del cuadro de sepsis a choque séptico, que es de muy mal pronóstico, desarrollo de comorbilidades: pobre gasto cardíaco, insuficiencia microcirculatoria, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal. (17)

En México, no existen estudios que evalúen presepsin, y en la literatura mundial existen muy pocos estudios realizados en neonatos para identificar pacientes con sepsis neonatal de forma oportuna, en los que se concluye como limitante el haberse realizado con muestras muy pequeñas, y la necesidad de realizar estudios, con muestras más grandes.

Por lo que la realización de este estudio con una muestra más grande, supone resultados novedosos que beneficiarán a nuestros pacientes, mejorando su

pronóstico y disminuyendo la tasa de mortalidad neonatal en este Instituto Nacional de Salud, así como disminuir los gastos excesivos en antibióticos de amplio espectro.

OBJETIVOS

Objetivo General

Medir niveles de presepsin en pacientes de 0-28 días que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de México que padezcan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Objetivos Específicos

- Relacionar los niveles de presepsin con la gravedad del cuadro de sepsis.
- Establecer un punto de corte para diferenciar entre sepsis neonatal y pacientes sanos.

HIPÓTESIS

H0. No existe diferencia entre los niveles de presepsin en pacientes de 0-28 días internados en la UCIN del Hospital Infantil de México que padecen sepsis neonatal, en comparación con pacientes de 0-28 días internados en el Hospital Infantil de México sanos.

H1. Los niveles de presepsin en pacientes de 0-28 días internados en la UCIN del Hospital Infantil de México son mayores en aquellos que padecen sepsis neonatal, en comparación con pacientes sanos, en los primeros 3 días del cuadro de sepsis neonatal. En estudios previos se reportan los siguientes niveles comparando pacientes que padecen sepsis neonatal contra neonatos sanos, al momento de ingreso al estudio (1295 [977–1500] vs 562 [337–726] ng/L; P = .00001), 1 día después (1011 [861–1309] vs 481[310–704 ng/L; P , .00001), 3 días después (968 [538–1344] vs 459 [302–622] ng/L; P = .004), y 5 días después (889 [388–1031] vs 422 [291–509] ng/L; P = .01)

MÉTODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes entre 0-28 días que ingresan a la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en quienes se haya integrado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en las primeras 24hrs de iniciado el cuadro conforme a los criterios de las guías internacionales. (2)

LUGAR DE REALIZACIÓN:

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, de cohorte, realizado en pacientes entre 0-28 días que ingresan a la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en quienes se haya diagnosticado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 24hrs de iniciado el cuadro conforme a los criterios de las guías internacionales; prospectivo, la obtención de las muestras se realizará de octubre de 2016 a julio de 2017, longitudinal ya que los sujetos de estudio serán seguidos a través del tiempo en cuanto a los niveles séricos de presepsin.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

INCLUSIÓN.

-Pacientes de 0-28 días ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en quienes se haya integrado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en las primeras 24hrs de iniciado el cuadro conforme a los criterios de las guías internacionales, en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio de 2017 (ANEXO 1). CASOS.

-Pacientes de 0-28 días ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio de 2017, sanos. CONTROLES.

-Pacientes que cuenten con consentimiento informado.

EXCLUSIÓN:

-Pacientes >28 días.

-Pacientes con malformaciones congénitas mayores

-Pacientes que no acepten participar en el estudio (firmar el consentimiento informado). (ANEXO 5)

- Aquellos recién nacidos a los que no se les solicite presepsin y cultivos al momento de la sospecha de sepsis.

-Pacientes con diagnóstico de sepsis/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica después 24 horas de iniciado el cuadro.

RECURSOS Y MATERIALES.

Área física de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Laboratorio de farmacología y toxicología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Papelería (impresiones).

Equipo de cómputo.

Software SPSS.

Tubos de muestras rojos.

Frascos de hemocultivo.

Jeringas 5ml.

Agujas amarillas.

Guantes.

Cubre bocas.

Campos estériles.

Gorros.

Bolsas para recolectar orina.

Medios de transporte de orina (vasos con tapa roja).

Sondas urinarias /alimentación 5Fr.

KIT Presepsin.

Clorhexidina al 2%.

Batas estériles.

Agua estéril.

Gasas estériles.

Bolsa colectora de orina.

Gel lubricante.

Centrífuga.

Refrigerador de muestras de laboratorio.

PROCEDIMIENTO:

1. Incluir al estudio los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
2. Clasificar a los pacientes que formen parte del estudio en dos grupos principales:

A) CASOS: Pacientes de 0-28 días ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en quienes se haya integrado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en las primeras 24hrs de iniciado el cuadro conforme a los criterios de las guías internacionales, en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio de 2017 (ANEXO 1). CASOS.

B) CONTROLES: -Pacientes de 0-28 días ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo comprendido entre octubre de 2016 y julio de 2017, sanos. CONTROLES.

3. Dependiendo del grupo al que pertenezcan tomar las siguientes muestras:

GRUPO CONTROL	MOMENTO	GRUPO DE CASOS	MOMENTO
Presepsin (P-SEP)	T0	CULTIVOS: - 1 Hemocultivo periférico - Urocultivo (en >7 días) - Cultivo LCR (clínica compatible con neuroinfección) - Cultivo de aspirado bronquial (Paciente intubados)	T0
		Procalcitonina (PCT)	T0.
		Proteína C Reactiva (PCR)	T0.
		Presepsin (P-SEP)	T0, T2.

Los estudios antes mencionados serán tomados en diferentes momentos, según el grupo al que pertenecen los pacientes; lo cuál se justifica por lo siguiente:

- T0 = MOMENTO DE INGRESO AL ESTUDIO. (PRIMERAS 24 HORAS DE INICIADO EL CUADO DE SEPSIS):
 - o Presepsin normalmente está presente en concentraciones muy bajas en el suero de individuos sanos. (19)
 - o PCT en individuos sanos es indetectable. (22)
 - o Endo, et al, demostró que los niveles presepsin aumentaron 2 hrs después del inicio de la infección, alcanzó un pico a las 3 hrs, y gradualmente disminuye en a 4-8 hrs. Además, se obtuvo la vida media plasmática de presepsin la cuál es de 4-5 h. (26)
 - o Poggi, demostró que en el grupo de sepsis neonatal tardía se presentó una reducción en los niveles de presepsin posterior a tratamiento desde el día 1, en cambio PCR y PCT en el día 1 no difirieron de los valores basales máximos; (10)
 - o PCT muestra los valores máximos de 10 a 12 horas después de la infección. (10)

- PCT incrementa a las 3-4 horas, alcanza un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. (22)
- T2= 72 HORAS DESPUÉS DE LA PRIMERA MUESTRA.
 - Los niños con niveles elevados de PCR que disminuyen a < 1 mg/dL (10 mg/L) en 24 a 48 horas después de la iniciación de la terapia antibiótica, por lo general no están infectados y generalmente no requieren más tratamiento antibiótico si los cultivos son negativos. (A, 2015)
 - Los niveles de PCR aumentan lentamente y el pico se presenta a las 48 horas. (22)
 - PCT alcanza una meseta después de 24 horas. (22)
 - En el estudio de Chiesa del 2003, se identifican 3 puntos de corte de PCT de acuerdo a la edad postnatal siendo >1 a las 0 hrs con una sensibilidad de 79% y especificidad de 95%, >100 a las 24hrs con sensibilidad de 95% y especificidad de 96%; y >50 a las 48hrs con sensibilidad de 84% y especificidad del 100%.
 - En recién nacidos, las medidas seriales de PCR en las primeras 24 a 48 horas de iniciados los síntomas, aumenta la sensibilidad de la prueba, con la sugerencia de que los valores de PCR normales durante este período tienen un valor predictivo negativo de 99% para la determinación de infección. (11)

Poggi, et al. Decidieron el momento de la toma de muestras de sangre después de un estudio preliminar realizado en un pequeño grupo de 18 recién nacidos con edad gestacional entre 28 y 40 semanas de gestación, evaluando presepsin los días 1, 3, 10, 21 después del parto: encontrándose que ni la edad postnatal ($p = 0,311$), ni la edad gestacional ($p = 0,130$), ni la edad interacción \times GA ($p = 0,129$) ejercen efectos importantes en los niveles de presepsin. (10)

Descripción de toma de muestras:

- I. Hemocultivos: venopunción, punción arterial o por muestreo de una arteria umbilical recién canalizada o un catéter de acceso vascular; el volumen óptimo de sangre se basa en el peso del bebé; un volumen de sangre mínimo de 1 mL es deseable para la detección óptima de bacteriemia; el volumen óptimo sugerido es de 2 mL para niños con peso ≤ 3 kg y 3 mL para aquellos que pesan entre 3 a 5 kg.

Procedimiento: Realizar lavado de manos con clorhexidina al 2% o povidona yodada al 10%, utilizar cubrebocas, bata, guantes y campos estériles. Seleccionar el sitio de venopunción, limpiar la piel en el área de inserción de la aguja haciendo un círculo de 3 a 5 cm de diámetro con solución de clorhexidina jabonosa iniciando del centro a la periferia. A continuación aplicar gluconato de clorhexidina al 0,5% en el área y dejarla actuar durante 1 minuto. Colocar el torniquete 5 a 8 cm proximal al sitio de la venopunción. Insertar la aguja sin tocar o palpar el sitio de la venopunción. Extraer la cantidad de sangre necesaria (1ml); cambiar la aguja para colocar la sangre en los frascos de hemocultivos, mezclar suavemente los frascos utilizando la técnica de inversión. Realizar la eliminación final de residuos hospitalarios y material punzocortante teniendo en cuenta las normas de bioseguridad y el protocolo institucional. Enviar los hemocultivos rápidamente al Laboratorio de Microbiología.

- II. Cultivo de LCR: PUNCION LUMBAR: Explicar al familiar en que consiste el procedimiento, se precisa una correcta sedación, aplicación de anestesia local: se aplica EMLA en el lugar de la punción, una hora antes del procedimiento, se puede realizar con el paciente en dos posiciones, decúbito lateral, especialmente indicado si queremos medir la presión del LCR, y sentado, especialmente indicado en recién nacidos y lactantes pequeños, en cualquiera de las dos posiciones es fundamental el buen alineamiento de las crestas ilíacas y que el niño esté bien sujeto, colocar al niño sobre un paño estéril, aplicación del antiséptico en toda la mitad inferior de la espalda,

localizar el punto de la punción, trazando una línea horizontal que una las dos crestas ilíacas y en su punto medio, en el espacio intervertebral más próximo (L3-L4). Introducir la aguja con el bisel hacia un lado y avanzar lentamente en posición perpendicular, con una mínima inclinación hacia arriba, se notará una ligera resistencia por los ligamentos espinosos que continuará hasta alcanzar la duramadre, en el momento de atravesar esta membrana, se notará que cede la resistencia, indicándonos que estamos en el espacio subaracnoideo, se retira la guía y se comprueba que el líquido fluye a presión, o gota a gota. Si el líquido no sale, se gira el trócar 90° y si seguimos sin obtener LCR, se vuelve a colocar la guía y se avanza lentamente unos milímetros, se vuelve a comprobar si sale LCR y si no es así o se nota resistencia al avanzar, se retira el trócar con el estilete dentro y se intenta de nuevo la punción, unos pocos milímetros paramedial al lugar de la primera punción. Una vez obtenido el líquido, 2-3 cc en recién nacidos, se retira la aguja con el estilete dentro, se coloca un apósito sobre el lugar de la punción y se recomienda que el paciente, permanezca en decúbito prono 3-4 horas para prevenir la fuga de LCR. Enviar el cultivo rápidamente al Laboratorio de Microbiología.

- III. Urocultivo; solo se realizará en aquellos pacientes mayores de 7 días de vida.

TOMA DE MUESTRA ORINA MEDIANTE BOLSA ADHESIVA PERINEAL:
Procedimiento: identificar al paciente, explicar a la madre y/o padre el procedimiento que se realizará. Iniciar con lavado de manos con agua y jabón, colocarse guantes estériles, colocar al niño en decúbito supino, si es niña en posición ginecológica, realizar con agua y jabón un buen lavado de arrastre; en el niño retirando bien el prepucio hacia atrás, en la niña separando los labios y haciéndolo de arriba abajo, aclarar con agua estéril, secar con gasas estériles. Retirar la parte inferior del papel protector de la bolsa, separar las piernas del niño/a con el fin de alisar los pliegues de la piel.

Colocar la abertura de la bolsa alrededor del meato, retirar el resto de papel protector y ajustar la bolsa presionando sobre la piel, colocar al niño semiincorporado o en brazos de sus padres, si es posible, con el fin de facilitar el flujo de orina a la bolsa, obtener 1ml de orina, si la bolsa es cerrada, se extrae el contenido con una jeringa y se despega la bolsa con suavidad; si se trata de una bolsa abierta, se vaciará el contenido con una jeringa por el orificio situado en su base, depositar la orina en el contenedor estéril, cerrar el recipiente evitando contaminaciones accidentales, etiquetar la muestray enviar la muestra al laboratorio de microbiología. Recoger el material utilizado. Lavado de manos.

TOMA DE MUESTRA ORINA MEDIANTE SONDAJE VESICAL:

Procedimiento: identificar al paciente, explicar a la madre y/o padre el procedimiento que se realizará, lavado de manos con agua y jabón, colocarse guantes estériles, colocar al niño en decúbito supino, si es niña en posición ginecológica, realizar con agua y jabón un buen lavado de arrastre de los genitales; en el niño retirando bien el prepucio hacia atrás, en las niñas separando los labios y haciéndolo de arriba abajo, aclarar con agua estéril, secar los genitales con gasas. Realizar nuevamente lavado de manos, colocarse nuevamente guantes estériles, disponer el campo estéril, limpiar de nuevo el meato y la zona circundante con gasas estériles y solución antiséptica, comprobar la integridad del globo de la sonda, lubricar el extremo proximal de la sonda sin obstruir el orificio de drenaje, colocar el extremo distal de la sonda en el contenedor estéril, en los niños colocar el pene en posición vertical, visualizar el meato e introducir la sonda sin forzar , bajar el pene a medida que se vaya introduciendo la sonda y mantener el prepucio hacia abajo, si es niña: separar bien los labios, visualizando el meato, introducir la sonda sin forzar hasta que fluya la orina. Recoger la orina en el contenedor estéril cerrándolo inmediatamente, si se trata de una sonda permanente, inflar el balón de la misma inyectando agua estéril, generalmente de 1,5cc a 3cc , retirar el catéter suavemente hasta notar una

pequeña resistencia y, a continuación, conectar el sistema de drenaje. Si se trata de un sondaje ocasional, una vez obtenida la muestra, se retirará la sonda suavemente. Se procede a etiquetar la muestra, enviarla al laboratorio de microbiología, recoger el material utilizado y lavado de manos con agua y jabón.

- IV. Cultivo de aspirado bronquial; obtenidos inmediatamente después de la intubación, ya que si se realiza después, puede demostrar colonización de las vías respiratorias inferiores en lugar de indicar un patógeno causal. Procedimiento: mediante técnica convencional se efectúa aspiración de secreciones las cuales se colectan en frasco estéril y se llevan a laboratorio de Microbiología.
- V. PCT: realizar lavado de manos con clorhexidina al 2%, utilizar guantes, seleccionar el sitio de venopunción, limpiar la piel en el área de inserción de la aguja haciendo un círculo de 3 a 5 cm de diámetro con gluconato de clorhexidina al 0.5% en el área y dejarla actuar durante 1 minuto, colocar el torniquete 5 a 8 cm proximal al sitio de la venopunción, insertar la aguja sin tocar o palpar el sitio de la venopunción, extraer 1ml de sangre; y depositar en un tubo rojo, se almacenarán alícuotas de las muestras en congelación a -70°C . Para la cuantificación de procalcitonina se utilizará el equipo Mini Vidas que utiliza la técnica de Inmunoensayo Analyzer. Los inmunoensayos de fluorescencia miden una reacción que emite fluorescencia una vez que existe excitación se mide una determinada longitud de onda, siendo las unidades relativas de fluorescencia (fotones de luz emitidos) proporcionales a la cantidad de producto analizado.
- VI. PCR: Realizar lavado de manos con clorhexidina al 2%, utilizar guantes, seleccionar el sitio de venopunción, limpiar la piel en el área de inserción de la aguja haciendo un círculo de 3 a 5 cm de diámetro con gluconato de clorhexidina al 0.5% en el área y dejarla actuar durante 1 minuto. Colocar el

torniquete 5 a 8 cm proximal al sitio de la venopunción. Insertar la aguja sin tocar o palpar el sitio de la venopunción, extraer 0.5ml de sangre; y depositar en un tubo rojo. Para la confiabilidad de las mediciones, se almacenarán alícuotas de las muestras en congelación a -70°C. Para la cuantificación de la PCR, se mide por refracción de luz por nefelometría (Nephelometer 100-analyzer, Behring Co, Marburg, Alemania).

VII. PRESEPSIN.

Realizar lavado de manos con clorhexidina al 2%, utilizar guantes, seleccionar el sitio de venopunción, limpiar la piel en el área de inserción de la aguja haciendo un círculo de 3 a 5 cm de diámetro con gluconato de clorhexidina al 0.5% en el área y dejarla actuar durante 1 minuto, colocar el torniquete 5 a 8 cm proximal al sitio de la venopunción, insertar la aguja sin tocar o palpar el sitio de la venopunción, extraer 1.5ml de sangre; y depositar en un tubo rojo.

Una vez obtenida la muestra, dentro de las primeras dos horas posteriores a su obtención, centrifugar a 2000-3000 x g durante 10-20 minutos y se puede proceder a analizar inmediatamente o almacenar el suero a temperatura entre -20 ° C o -80 ° C.

El análisis de la muestra se basa en la tecnología de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de sandwich. Los anticuerpos anti-Presepsin son pre-revestidos en placas de 96 pocillos. Se utiliza un anticuerpo conjugado HRP como anticuerpo de detección, las muestras de ensayo y reactivo conjugado HRP se añaden a los pocillos y se incuban, una vez conjugados son lavados con tampón de lavado y se utiliza un sustrato TMB para visualizar la reacción enzimática HRP. TMB es catalizada por HRP para producir un producto de color azul que cambia a amarillo después de agregar la solución ácida, la densidad de amarillo es proporcional a la

cantidad de muestra Presepsin en placa. La absorbancia O.D. se mide espectrofotométricamente a 450 nm en un lector de microplacas, y entonces se puede calcular la concentración de Presepsin.

4. Recabar los resultados de las muestras.
5. Agregar los resultados al formato de recolección de datos, con el cuál posteriormente se completará la base de datos. ANEXO 6.
6. Proceder al análisis de resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; ya que es un estudio prospectivo que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o de diagnóstico o tratamiento, rutinarios. Utilizándose procedimientos de riesgo mínimo como son: extracción de sangre por punción venosa, la colección de excretas y secreciones externas y la extracción de sangre que corresponde a menos del 2% del volumen circulante en los pacientes neonatos.

Se entregó consentimiento informado a los padres de todos los pacientes que forman parte de este estudio. ANEXO 5.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ANALISIS DESCRIPTIVO

Se determinarán medidas de tendencia central (moda, media y mediana)

ANALISIS ESTADISTICO

La diferencia entre variables cuantitativas se determinará con T de Student en caso de que la distribución sea normal en cada paciente.

El punto de corte para diferenciar a pacientes sépticos de no sépticos en las primeras 24 horas de iniciado el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se determinara por una curva ROC.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

RELACIONADAS CON EL NEONATO

Edad gestacional

Definición conceptual: tiempo de duración de la gestación de un feto en el útero materno, a partir de la concepción, estimada a través de la fecha de última menstruación o de la estimación clínica.

Definición operacional: semanas de gestación obtenidas por Capurro para recién nacidos mayores de 30 SDG. Semanas de gestación por nuevo Ballard en menores de 30 semanas de gestación.

Tipo: cuantitativa.

Escala: continua.

Valores: 26 a 43 SDG.

Edad al momento de ingreso al estudio

Definición conceptual: tiempo vida extrauterina del paciente.

Definición operacional: días de vida extrauterina al momento de ingresar al estudio.

Tipo: cuantitativa.

Escala: continua.

Valores: 0-28 días.

Vía de nacimiento:

Definición conceptual: lugar por el que se obtiene al producto.,

Definición operacional: lo reportado en el expediente como vía de nacimiento.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Categoría: vaginal, abdominal.

Sexo

Definición conceptual: condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino, determinado por características fenotípicas.

Definición operacional: lo reportado en el expediente como género del paciente.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Categoría: masculino, femenino.

Calificación de Apgar:

Definición conceptual: evaluación de la condición al nacimiento la cual califica la frecuencia cardíaca, el esfuerzo respiratorio, irritabilidad refleja, el tono muscular y la coloración.

Definición operacional: puntuación de escala de Apgar.

Tipo: cuantitativa.

Escala: continua.

Valores: 0 al 10.

SIGNO	0	1	2
FRECUENCIA CARDIACA	Ausente	<100	>100
ESFUERZO RESPIRATORIO	Ausente	Llanto débil	Llanto fuerte
TONO MUSCULAR	Flacidez	Flexión leve de extremidades	Flexión completa
IRRITABILIDAD REFLEJA	Ninguna	Algunos movimientos	Llanto
COLOR	Cianosis generalizada Palidez	Cuerpo acrocianosis	rosa Rosa.

Portador de catéter venoso central:

Definición conceptual: es una sonda plástica larga y suave (generalmente hecha de silicona) que se coloca a través de una pequeña incisión en el cuello, el tórax o la ingle, dentro de una vena de gran calibre, con el fin de permitir la administración de líquidos y medicamentos por vía intravenosa, durante un período de tiempo prolongado.

Definición operacional = reporte en expediente de colocación de catéter venoso central.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Intubación orotraqueal:

Definición conceptual: es una técnica que consiste en introducir un tubo a través de la nariz o la boca del paciente hasta llegar a la tráquea, con el fin de mantener la vía aérea abierta y poder asistirle en el proceso de ventilación.

Definición operacional= reporte en expediente de intubación orotraqueal.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Nutrición parenteral total:

Definición conceptual: es el suministro de nutrientes como: carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos que se aportan al paciente por vía intravenosa; cuando por sus condiciones de salud no es posible utilizar la vía enteral y con el propósito de conservar o mejorar su estado nutricional.

Definición operacional: reporte en expediente de uso de nutrición parenteral total.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

RELACIONADAS CON LA MADRE

Infección materna de vías urinarias:

Definición conceptual: es la presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario de la madre, durante la gestación, la cuál puede ocurrir en diferentes puntos en el tracto urinario, que incluyen: vejiga, riñones, uréteres y/o uretra.

Definición operacional: lo reportado en el expediente como antecedente materno.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Cervicovaginitis materna:

Definición conceptual: La cervicovaginitis es un proceso infeccioso e inflamatorio del útero, cérvix, la vagina y la vulva. Caracterizado por flujo vaginal, ardor y prurito.

Definición operacional: Lo reportado en el expediente como antecedente materno.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

RELACIONADAS A SEPSIS

Infección:

Definición conceptual: presencia de microorganismos en el organismo o la invasión por estos microorganismos de tejidos habitualmente estériles.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:

Definición conceptual: es una respuesta inflamatoria generalizada del organismo, a diferentes agresiones (quemaduras, trauma, infección).

Definición operacional: Presencia de dos o más de los siguientes criterios (uno de los cuales debe ser forzosamente temperatura anormal o conteo anormal de leucocitos):

- Temperatura corporal: (rectal, vesical, oral o central) $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia: definida como una frecuencia cardiaca media de más de dos desviaciones estándar por encima de la normal para la edad, o para los niños menores de un año de edad, bradicardia definida como una frecuencia cardiaca media $<$ percentil 10 para la edad.
- Taquipnea: definida como frecuencia respiratoria media de dos desviaciones estándar por encima de la normal para la edad o necesidad de ventilación mecánica para un proceso pulmonar agudo.
- Cuenta leucocitaria elevada o disminuida para la edad, o $>10\%$ neutrófilos inmaduros.

En neonatos (de 0 a 7 días) se considera taquicardia FC $>180\text{lpm}$, bradicardia $<100\text{lpm}$, FR $>50\text{rpm}$, leucocitosis $>34,000/\text{mm}^3$, presión sanguínea sistólica $<65\text{mm/Hg}$.

En el neonato (de 8 a 28 días) se considera anormal una FC $>180\text{lpm}$ y $<100\text{lpm}$, FR $>40\text{rpm}$, leucocitos $>19\,500$ ó $<5000/\text{mm}^3$ y presión sanguínea sistólica $<75\text{mm/Hg}$. La temperatura debe ser tomada rectal, vesical, oral ó por sensor en catéter central. (13)

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Sepsis:

Definición conceptual: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundario a infección.

Definición operacional: cumplir criterios de SRIS + contar con cultivo positivo de alguna localización o evidencia clínica de infección.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Sepsis grave:

Definición conceptual: sepsis asociada con disfunción de dos o más sistemas.

Definición operacional: sepsis asociada con disfunción de dos o más sistemas.

- Cardiovascular: hipotensión, o dependencia de una droga vasoactiva para mantener la presión arterial, o dos de los siguientes: acidosis metabólica, elevación del lactato arterial, oliguria o llenado capilar prolongado.
- Respiratoria: tensión arterial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado= (PaO₂/FiO₂) < 300, tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) ≥ 20 mmHg sobre la basal de PaCO₂, necesidad de ≥ 50% FiO₂ para mantener % de saturación de oxígeno ≥92%, o necesidad de ventilación mecánica no electiva.
- Neurológica: Glasgow ≤11 o deterioro agudo del estado mental.
- Hematológica: recuento de plaquetas < 80 000/microL o una disminución de 50% del valor más alto registrado en los últimos tres días o coagulación intravascular diseminada (CID), una coagulopatía de consumo diagnosticada por hallazgos clínicos de hemorragia y microtrombos y anormalidades de laboratorio incluyendo trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación (TP y TTPa) y la evidencia de fibrinólisis (fibrinógeno bajo con productos de degradación de fibrina elevados), que es una manifestación hematológica común en sepsis.
- Renal: creatinina sérica ≥ 2 veces límite superior normal para la edad o aumento al doble en la creatinina basal
- Hepático: bilirrubina Total ≥4 mg/dL (no aplicable a recién nacidos) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2 veces límite superior normal para la edad.

ANEXO 2

- Tipo: cualitativa.
- Escala: dicotómica.
- Valores: presente o ausente.

Choque séptico:

Definición conceptual: sepsis con disfunción cardiovascular que persiste a pesar de la administración de líquidos.

Definición operacional: se refiere a sepsis con disfunción cardiovascular que persiste a pesar de la administración de ≥ 40 mL/kg de líquido isotónico en una hora.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Choque séptico refractario a líquidos:

Definición conceptual: persistencia de disfunción cardiovascular a pesar de reanimación con líquidos.

Definición operacional: persistencia de la disfunción cardiovascular a pesar de 60 mL/kg de reanimación con líquidos.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Choque séptico refractario a aminas:

Definición conceptual: choque persistente a pesar de terapia con aminas.

Definición operacional: cuando el choque persiste a pesar de terapia con dopamina ≥ 10 mcg/kg/min o catecolaminas de acción directa (epinefrina, norepinefrina).

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

Falla orgánica múltiple:

Definición conceptual: disfunción de dos o más órganos o sistemas.

Definición operacional: el Consenso Internacional sobre Sepsis Pediátrica desarrolló criterios de disfunción orgánica basada en:

- Cardiovascular: hipotensión, o dependencia de una droga vasoactiva para mantener la presión arterial, o dos de los siguientes: acidosis metabólica, elevación del lactato arterial, oliguria o llenado capilar prolongado.
- Respiratoria: tensión arterial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado= (PaO₂/FiO₂) < 300, tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) ≥ 20 mmHg sobre la basal de PaCO₂, necesidad de ≥ 50% FiO₂ para mantener % de saturación de oxígeno ≥92%, o necesidad de ventilación mecánica no electiva.
- Neurológica: Glasgow ≤11 o deterioro agudo del estado mental.
- Hematológica: recuento de plaquetas < 80 000/microL o una disminución de 50 % del valor más alto registrado en los últimos tres días o coagulación intravascular diseminada (CID), una coagulopatía de consumo diagnosticada por hallazgos clínicos de hemorragia y microtrombos y anormalidades de laboratorio incluyendo trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación (TP y TTPa) y la evidencia de fibrinólisis (fibrinógeno bajo con productos de degradación de fibrina elevados), que es una manifestación hematológica común en la sepsis.
- Renal: creatinina sérica ≥ 2 veces límite superior normal para la edad o aumento al doble en la creatinina basal
- Hepático: bilirrubina Total ≥4 mg/dL (no aplicable a recién nacidos) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2 veces límite superior normal para la edad.

ANEXO 2

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: presente o ausente.

RELACIONADAS A CULTIVOS

Cultivo:

Definición conceptual: es un método en el que se prepara un medio óptimo para la multiplicación de microorganismos. Para efectos de este estudio solo bacterias y hongos.

Definición operacional= reporte en libreta de cultivos de aislamiento.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: positivo o negativo.

Urocultivo:

Definición Operacional: estándar de oro para diagnóstico de infección en vías urinarias, que consiste en la siembra de una pequeña cantidad de orina homogeneizada, para cuantificación de las eventuales bacterias presentes.

Definición operacional= eporte en libreta de urocultivos de aislamiento.

Positivo: conteo superior o igual a 10^5 UFC/ml es altamente indicativo de infección bacteriana.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: positivo o negativo.

Hemocultivo periférico:

Definición conceptual: estándar de oro para diagnóstico de infecciones por microorganismos, es un cultivo microbiológico de la sangre, realizado bajo asepsia y antisepsia por punción directa de un vaso sanguíneo que detecta infecciones a través de torrente sanguíneo causantes de bacteriemia o septicemia.

Definición operacional: reporte en libreta de hemocultivos de aislamiento.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: positivo o negativo.

Hemocultivo central:

Definición operacional: Es un cultivo microbiológico de la sangre, realizado bajo asepsia y antisepsia por extracción de sangre a través de un catéter venoso central y que detecta infecciones a través de torrente sanguíneo causantes de bacteriemia o septicemia.

Definición operacional: reporte en libreta de hemocultivos de aislamiento.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: positivo o negativo.

Cultivo de LCR:

Definición conceptual: es un examen de laboratorio que se realiza para buscar bacterias, hongos y virus en el líquido normalmente transparente que circula en el espacio alrededor de la médula espinal.

Definición operacional: reporte en libreta de aislamiento en LCR.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: positivo o negativo.

Cultivo de aspirado bronquial:

Definición conceptual: aspirar la tráquea inmediatamente después de la intubación para buscar bacterias, y hongos en las vías respiratorias inferiores.

Definición operacional: reporte en libreta de aislamiento en aspirado bronquial.

Tipo: cualitativa.

Escala: dicotómica.

Valores: positivo o negativo.

RELACIONADAS A BIOMARCADORES

Procalcitonina (PCT):

Definición conceptual: proteína de 116 aminoácidos con una secuencia idéntica a la pro hormona de la calcitonina, la cual se eleva de manera temprana en presencia de proceso infeccioso.

Definición operacional: prueba inmunocromatografica con determinación semicuantitativa.

Tipo: cuantitativa.

Escala: continua.

Valores: 0.5 a 1000 ng/ml

Proteína C reactiva (PCR):

Definición conceptual: es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).

Definición operacional: prueba cuantitativa por nefelometría.

Tipo: cuantitativa.

Escala: continua.

Valores: 2 a > 20mg/l

Presepsin:

Definición conceptual: es una glicoproteína expresada en la superficie de la membrana de los monocitos / macrófagos que sirve como biomarcador de sepsis temprana.

Definición operacional: prueba cuantitativa por ELISA.

Tipo: cuantitativa.

Escala: continua.

Valores: 0.07 ng/ml a 16 8000 ng/ml

VARIABLE	TIPO	ESCALA	VALOR
<i>Edad gestacional</i>	Cuantitativa	Continua	26-43SDG
<i>Edad al momento de ingreso al estudio</i>	Cuantitativa	Continua	0-28 días.
<i>Vía de nacimiento</i>	Cualitativa	Dicotómica	Vaginal / abdominal
<i>Sexo</i>	Cualitativa	Dicotómica	Femenino / masculino
<i>Apgar</i>	Cuantitativa	Discontinua	0-10
<i>Colocación de CVC</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Intubación orotraqueal</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Nutrición parenteral total</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Infección materna de vías urinarias</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Cervicovaginitis materna</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Infección</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Sepsis</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Sepsis grave</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Choque séptico</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Choque séptico refractario a líquidos</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Choque séptico refractario a aminas</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Falla orgánica múltiple</i>	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
<i>Cultivo</i>	Cualitativa	Dicotómica	Positivo / Negativo
<i>Urocultivo</i>	Cualitativa	Dicotómica	Positivo / Negativo
<i>Hemocultivo periférico</i>	Cualitativa	Dicotómica	Positivo / Negativo
<i>Hemocultivo central</i>	Cualitativa	Dicotómica	Positivo / Negativo
<i>Cultivo de LCR</i>	Cualitativa	Dicotómica	Positivo / Negativo
<i>Procalcitonina</i>	Cuantitativa	Continua	0.5-1000 ng/ml
<i>Proteína C reactiva</i>	Cuantitativa	Continua	2 a >20 mg/l
<i>Presepsin</i>	Cuantitativa	Continua	100-2000 ng/l

RESULTADOS

En este estudio incluimos a 43 neonatos (N=43), de los cuales 23 cumplen criterios internacionales de SRIS (grupo de casos n=23) y 20 neonatos sanos (control n=20). El grupo de casos se dividió en pacientes sépticos (n=19) y pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sin causa séptica (n=4). Los pacientes sépticos (n=19) fueron estadificados por gravedad en: sepsis (n=19), sepsis grave (n=8), choque séptico (n=4) y muerte (n=1).

Tabla 1. Universo de estudio

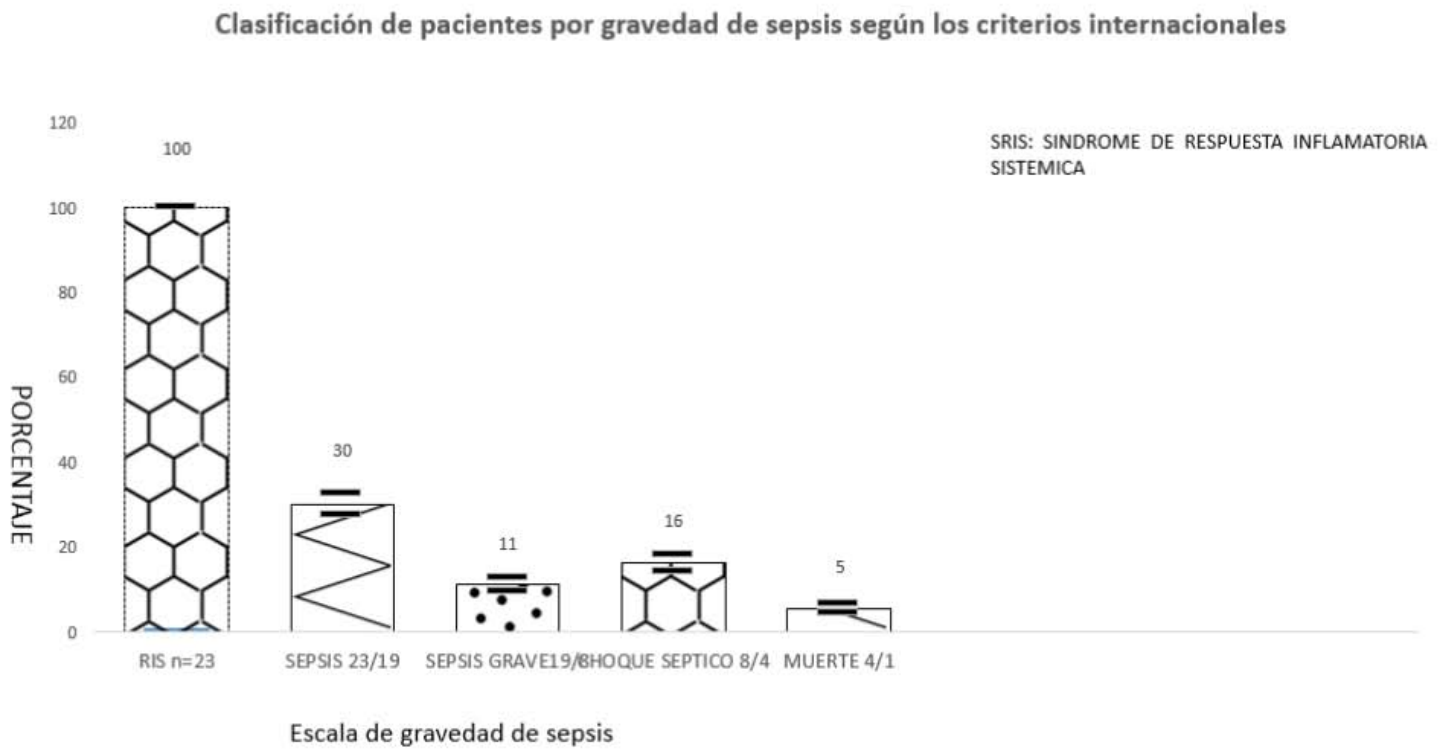
VARIABLE	TOTAL (N=39)	CASO (N=19)	SANO (N=20)
Edad Gestacional	36.08 ± 4.15	36.31 ± 4.34	35.88 ± 4.07
Peso al nacer	2364 ± 862.69	2229.47 ± 721.84	2491.81 ± 979.56
Talla al nacer	45.5 ± 5.16	44.95 ± 5.13	46.69 ± 5.13
Femenino	11 (28.2%)	8 (42.1%)	3 (15.0%)
Masculino	28 (71.8%)	11 (57.9%)	17 (85.0%)

Tabla 2. Clasificación de pacientes por gravedad de sepsis según los criterios internacionales*

PORCENTAJE DE PACIENTES DE ACUERDO A LA GRAVEDAD DE SEPSIS		
TOTAL 43 (100%)		
PACIENTES SANOS 20 (46.51%)	PACIENTES CON SRIS 23 (53.48%)	
	SRIS+ FOCO INFECCIOSO = SEPSIS	19 (44.1%)
	SRIS SIN FOCO INFECCIOSO	4 (9.30%)
	SEPSIS GRAVE	8 (18.6%)
	CHOQUE SÉPTICO	4 (9.30%)
	FOM	0 (0%)
	MUERTE	1 (2.3%)

* *International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Brahm Goldstein, MD. 2005, Pediatr Crit Care Med, págs. 1-8. (2)*

Gráfica 1. Clasificación de la gravedad de sepsis en los pacientes con SRIS



Gráfica 2. Niveles de presepsin en casos en las primeras 24 horas y a las 72 horas y en controles al momento del ingreso al estudio.

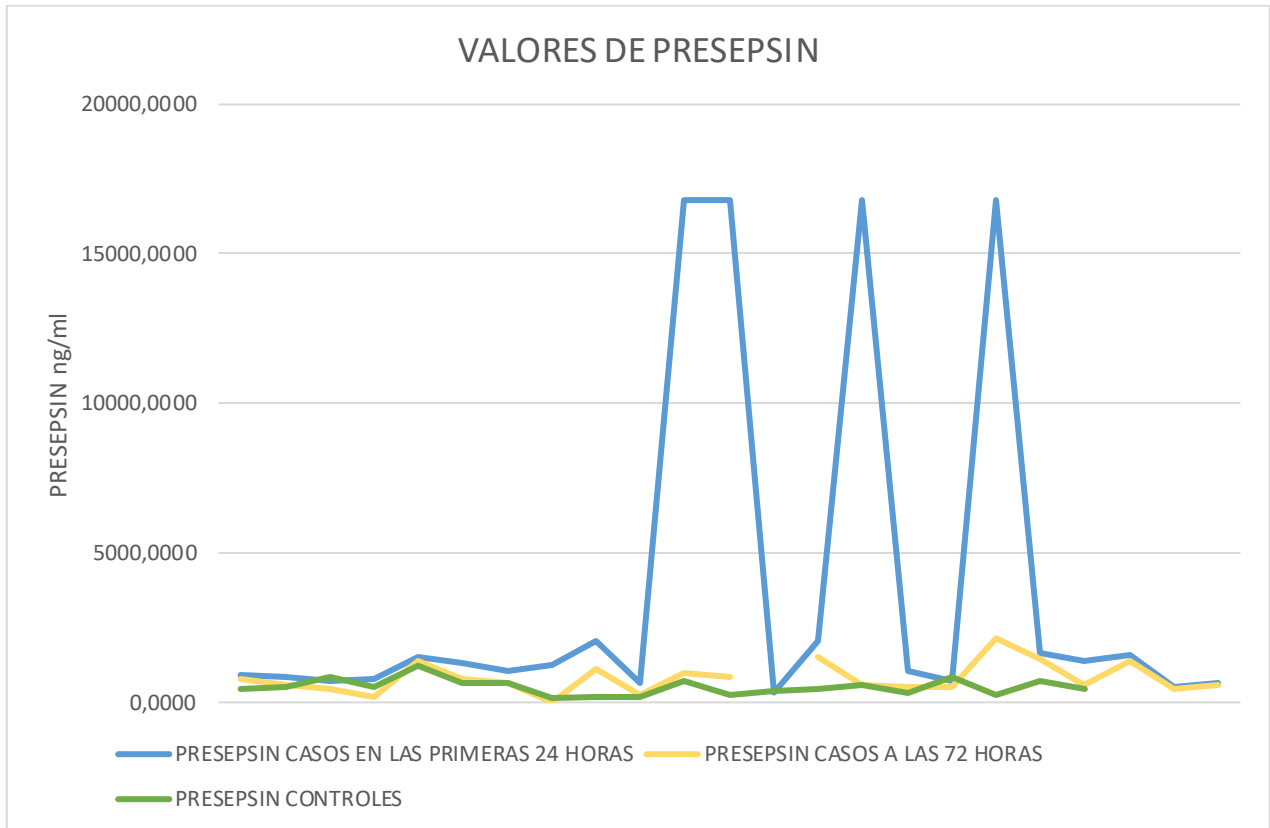


Tabla 3. Nivel de Presepsin en la población de estudio.

	PRESEPSIN EN PACIENTES SEPTICOS		PRESEPSIN EN CONTROLES SANOS
	0-24 HORAS	72 HORAS	INGRESO AL ESTUDIO
MEDIA	4467.53 ng/ml	822.3 ng/ml	507.07 ng/ml
MÍNIMO	327.48 ng/ml	0.07 ng/ml	144.6 ng/ml
MÁXIMO	16800 ng/ml	2141.06 ng/ml	1226.25 ng/ml
MEDIANA	1301.91 ng/ml	640.89 ng/ml	486.27 ng/ml

Grafica 4. Diagrama de cajas y bigotes de los niveles de presepsin en los casos: en las primeras 24 horas de SRIS (T0) y a las 72 horas (T2) y en los controles: al momento del ingreso al estudio (T0).

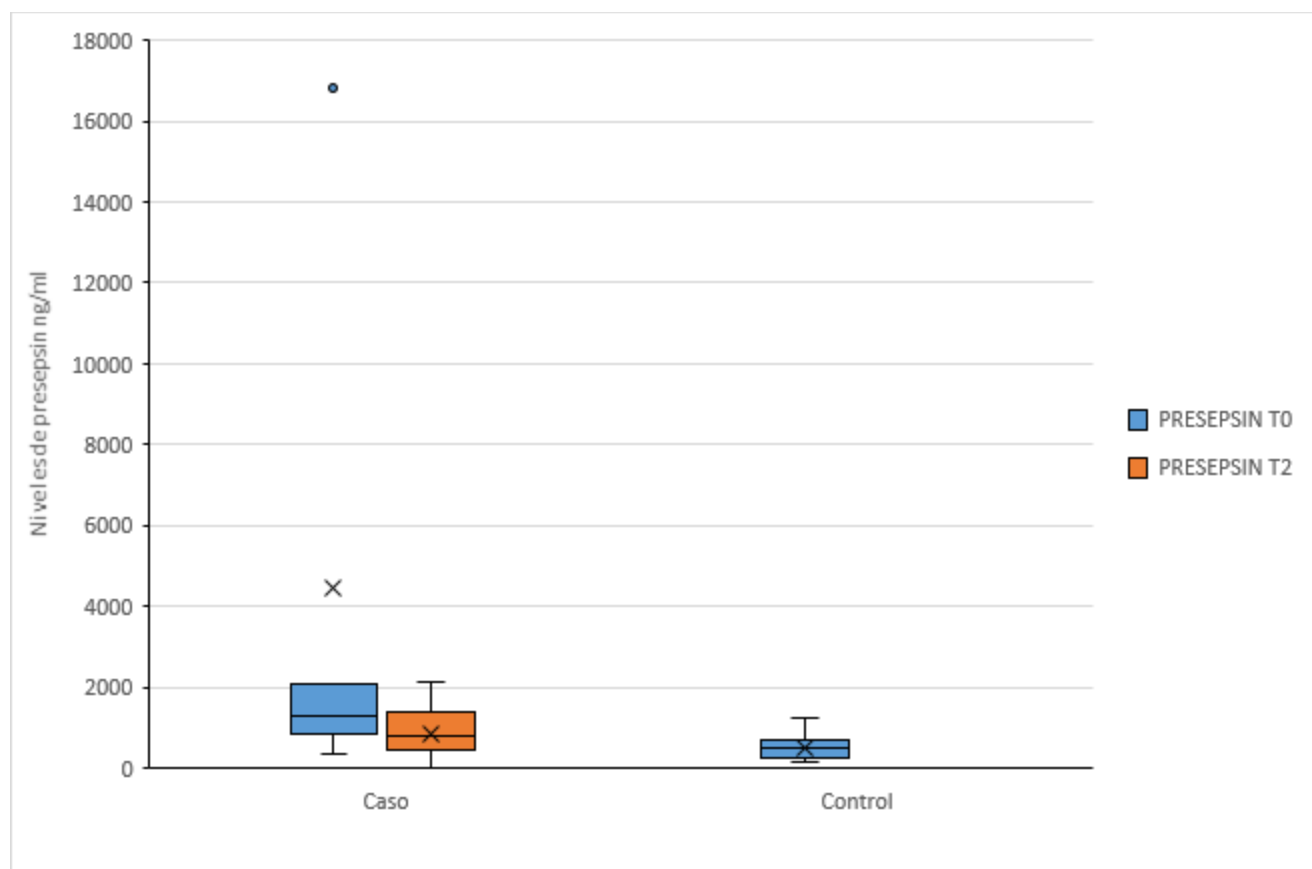
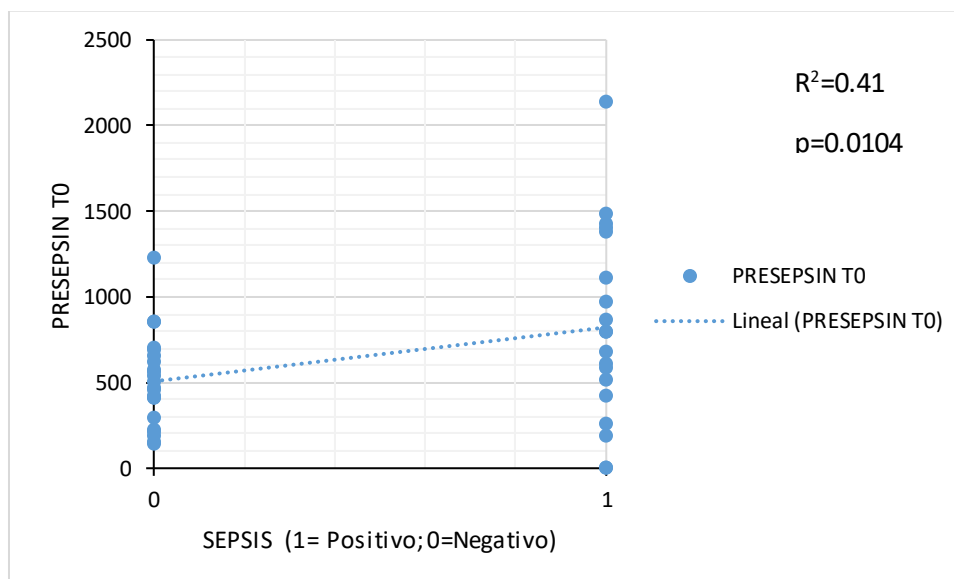


Tabla 4. Correlación de Pearson de los niveles de presepsin en T0 en las diferentes categorías de gravedad de sepsis.

PRESEPSIN T0	R ²	p-valor
Sepsis	0.41	0.0104
Sepsis grave	0.69	<0.0001
Choque séptico	0.17	0.2954
FOM	0	>0.9999

Gráfica 5. Correlación de Pearson de los niveles de presepsin en las primeras 24 horas (T0) de los pacientes sépticos.



Gráfica 6. Correlación de Pearson de los niveles de presepsin en las primeras 24 horas (T0) de los pacientes con sepsis grave.

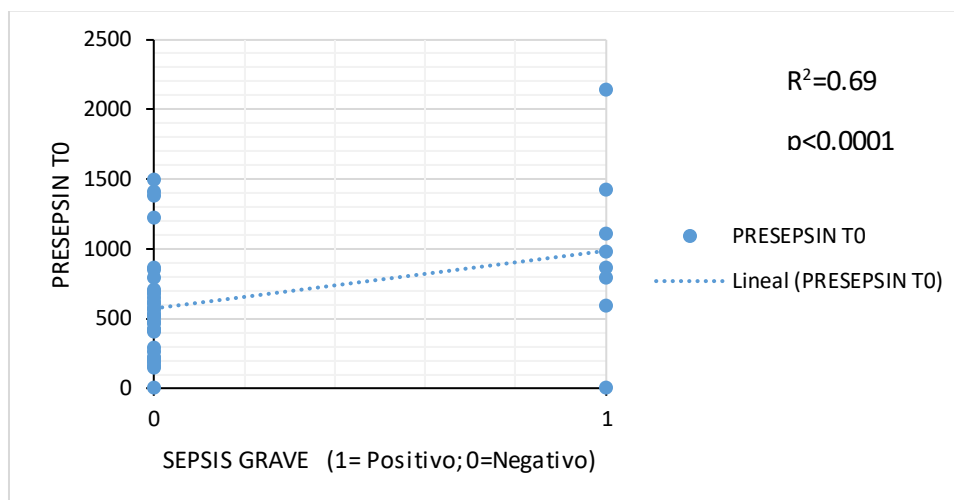


Tabla 5. Prueba de U de Mann Whitney: niveles de presepsin en las primeras 24 horas (T0). (pacientes sépticos y no sépticos)

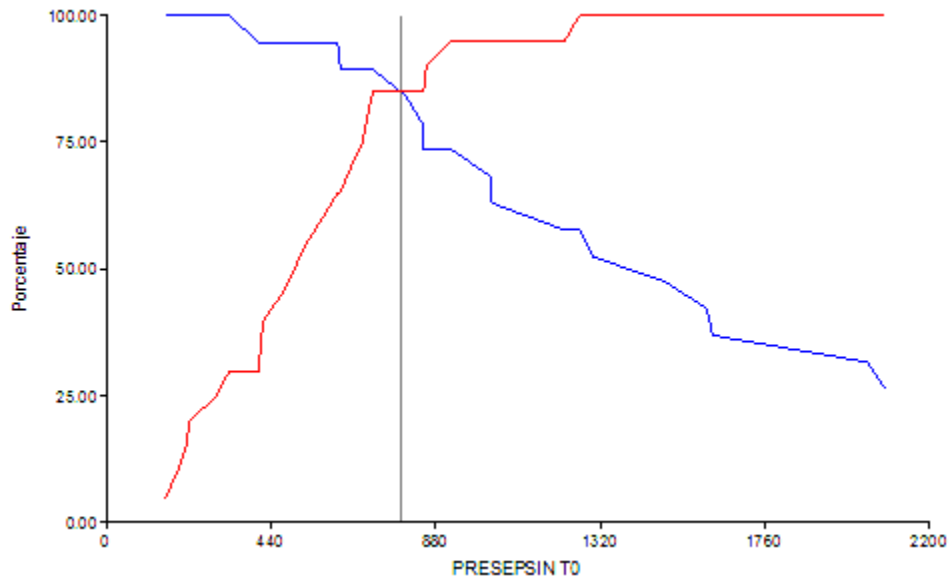
	n	Media ± D.E.	Medianas	H	p
PRESEPSIN AL MOMENTO DEL INGRESO AL ESTUDIO					
Sépticos	19	4467.53 ± 6559.49	1301.91	19.46	<0.0001
No sépticos	20	507.07 ± 277.51	486.27		

Tabla 6. Prueba de U de Mann Whitney: niveles de presepsin en las primeras 24 horas (T0) y a las 72 horas (T2). (pacientes sépticos)

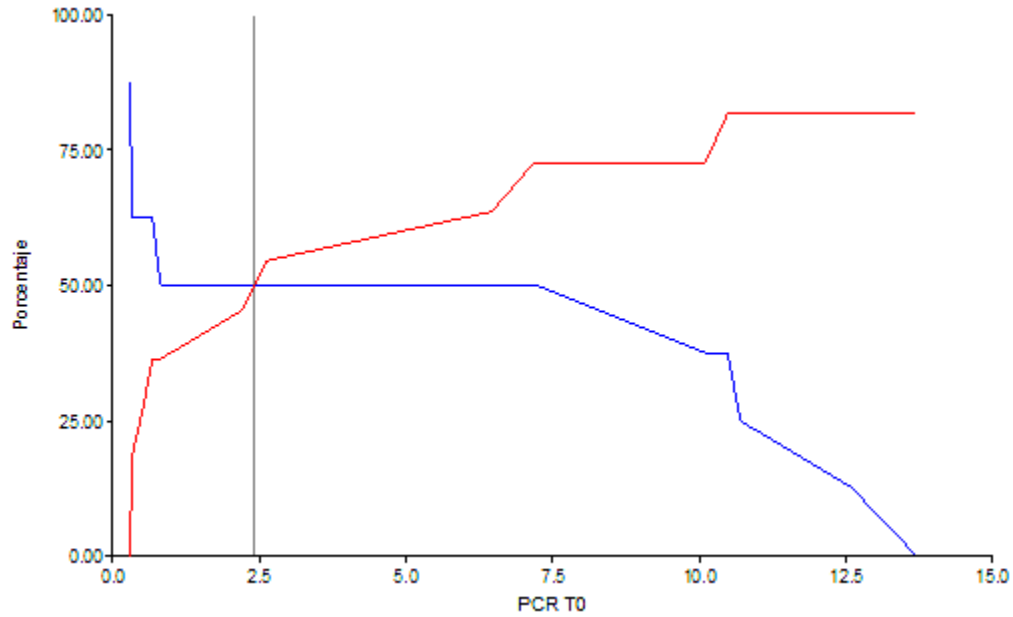
	n	Media ± D.E.	Medianas	H	p
PRESEPSINA EN PACIENTES SEPTICOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE SEPSIS (T0) Y A LAS 72 HORAS (T2)					
Presepsina T0	19	4467.53 ± 6559.49	1301.91	7.61	0.0058

Presepsina T2	19	822.3 ± 564.8	793.67
----------------------	----	---------------	--------

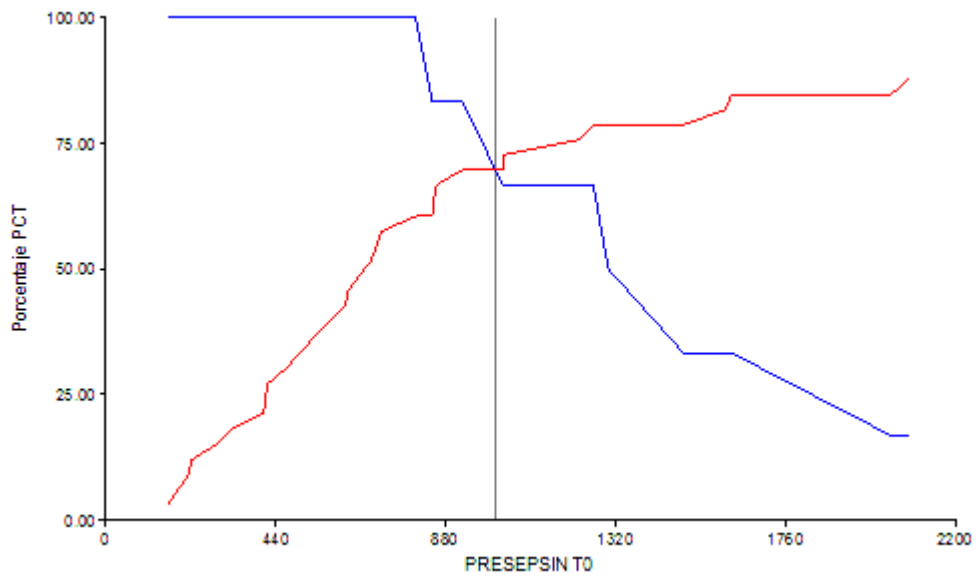
Grafica 7. Curva ROC de sensibilidad-especificidad para determinación del punto de corte o “threshold” del nivel de presepsina entre los pacientes sépticos y no sépticos (● Especificidad; ● Sensibilidad; — threshold= 790 ng/dl)



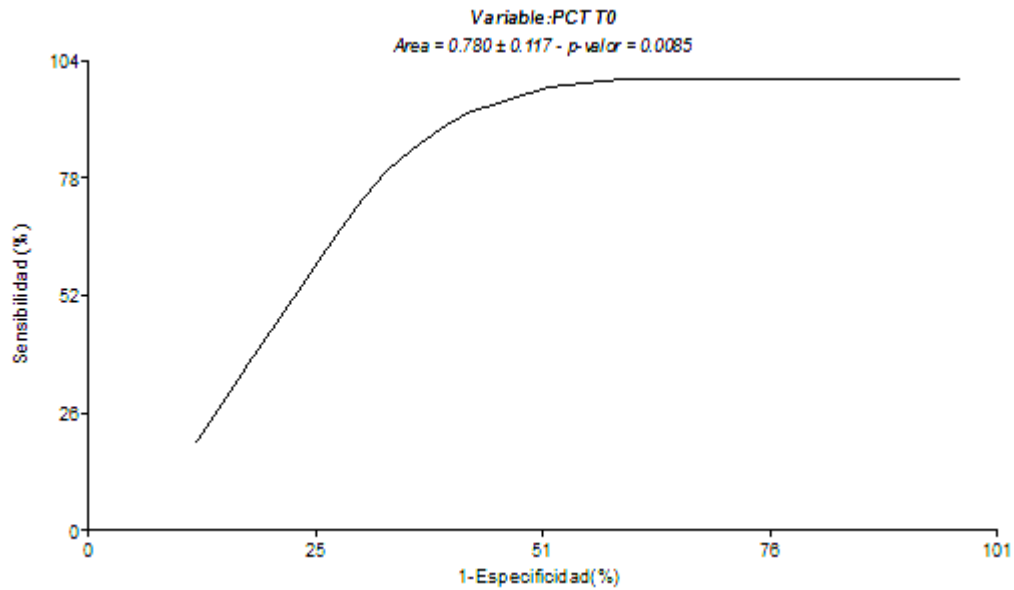
Gráfica 8. Curva ROC de sensibilidad-especificidad para determinación del punto de corte o “threshold” del nivel de la detección del PCR en las primeras 24 horas con SRIS entre los pacientes que presentan sepsis grave y los que no (● Especificidad; ● Sensibilidad; — threshold= 2.4).



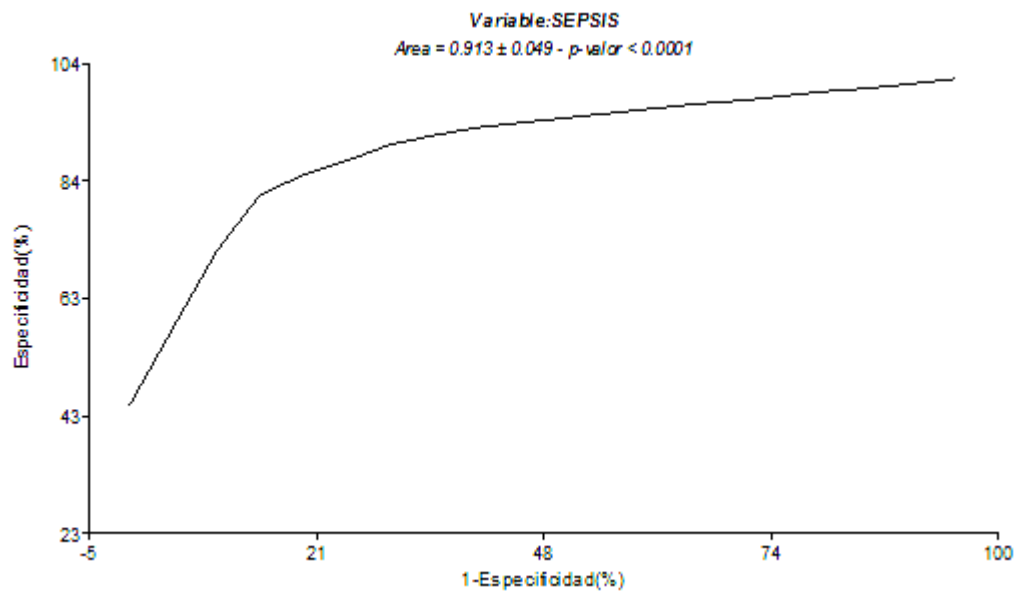
Gráfica 9. Curva ROC de comparación de procalcitonina vs presepsin en cuanto a sensibilidad y especificidad en las primeras 24 horas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



Gráfica 10. Sensibilidad y especificidad de procalcitonina en las primeras 24 horas de iniciado el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en pacientes sépticos.



Gráfica 11. Sensibilidad y especificidad de presepsin en las primeras 24 horas de iniciado el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en pacientes sépticos.



Gráfica 12. Sensibilidad y especificidad de presepsin en las primeras 24 horas de iniciado el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en pacientes con sepsis grave.

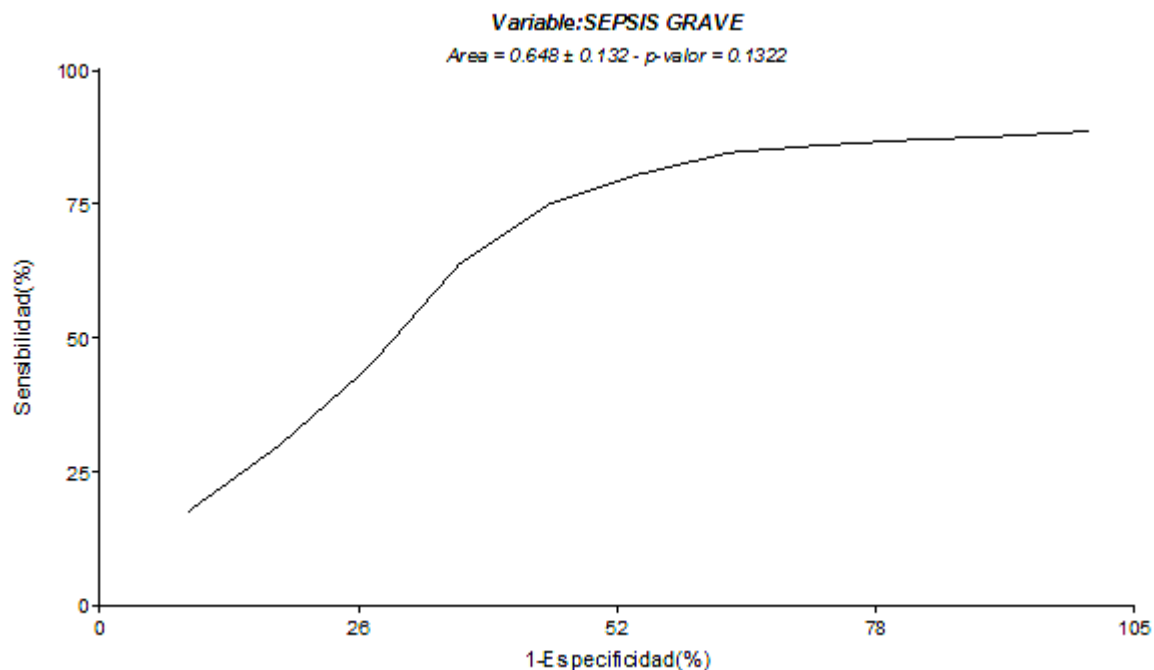


Tabla 6. Sensibilidad, especificidad VPP y VPN, de presepsin en las primeras 24 horas en pacientes sépticos utilizando como punto de corte 790ng/ml.

EFICACIA DE LA PRUEBA	%
<i>SENSIBILIDAD</i>	0,84
<i>ESPECIFICIDAD</i>	0,75
<i>FALSO NEG</i>	0,15
<i>FALSO POS</i>	0,25
<i>VPP</i>	0,94
<i>VPN</i>	0,50

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad VPP y VPN, de presepsin en las primeras 24 horas en pacientes con sepsis grave utilizando como punto de corte 790ng/ml.

EFICACIA DE LA PRUEBA	%
<i>SENSIBILIDAD</i>	0,87
<i>ESPECIFICIDAD</i>	0,26
<i>FALSO NEG</i>	0,12
<i>FALSO POS</i>	0,73
<i>VPP</i>	0,38
<i>VPN</i>	0,80

DISCUSIÓN

En el área de investigación de sepsis, existen aproximadamente 200 biomarcadores en cerca de 4.000 estudios evaluados hasta la fecha. La identificación temprana de infecciones sigue siendo un reto clínico ya que la sospecha de infección no justifica el empleo de antimicrobianos ni la probabilidad de desarrollar resistencia bacteriana.

Los recién nacidos sufren múltiples situaciones que modifican aspectos clínicos como son la termorregulación, frecuencia cardíaca o respiratoria, o alteran otros parámetros de laboratorio como son: cifra leucocitaria, cuenta de neutrófilos y plaquetas, así como elevación de PCR, siendo en muchas ocasiones inespecíficas, por lo que un marcador confiable es de gran utilidad para poder diferenciar a los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria por sepsis, de aquellos pacientes cuya causa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es distinta a sepsis.

A partir del descubrimiento de presepsin en 2005 por Yaegashi et al., se comenzaron a realizar estudios en animales y en adultos, para describir su comportamiento como biomarcador de sepsis; el concepto de este biomarcador sugiere que las concentraciones de presepsin deben ser detectables en individuos sanos, debe aumentar temprano en caso de una infección bacteriana y su aumento depende de la intensidad de la respuesta inmune innata.

Existen muy pocos estudios realizados en población pediátrica, los cuáles fueron realizados en neonatos, en este estudio incluimos a 43 neonatos (N=43), de los cuales 23 cumplen criterios internacionales de SRIS (grupo de casos n=23) y 20 neonatos sanos (control n=20). El grupo de casos se estadificó por gravedad en: sépticos (n=19), de los cuales 8 cursaron con sepsis grave, 4 con choque séptico y uno de los últimos murió. La distribución en el grupo de casos por sexo fue 42.1% neonatos del sexo femenino y 57.9% neonatos del sexo masculino, similar a lo

reportado en la literatura y la edad gestacional fue de 36.31 ± 4.34 semanas de gestación en el grupo de pacientes sépticos y 35.88 ± 4.07 semanas de gestación en el grupo de pacientes sanos; ya está descrito por Mussap, et al. que no existe correlación entre los niveles de presepsin y la edad postnatal ni la edad gestacional.

Topcuoglu, et al, midieron niveles de PCT y presepsina en las primeras horas del inicio de respuesta inflamatoria sistémica y los días 3 y 7 de iniciada la sepsis, establecieron como punto de corte para presepsin 800.5 pg/mL con 67% sensibilidad y 100% especificidad, y se observó que los niveles de presepsin disminuyen conforme se continuó con el tratamiento reportándose niveles iniciales en pacientes sépticos de 1024 pg/mL, a los 3 días 711 pg/ml, a los 7 días 442 pg/mL; es decir una disminución del 30% en las primeras 72 horas. En nuestro estudio en los pacientes sépticos se obtuvo un nivel de presepsin en las primeras 24 horas de inicio del cuadro de 4467 ng/ml (327.48-16800) y a las 72 horas de 822.3 ng/ml (0.07-2141.06); con una disminución del 81% en 72 horas. Por lo que podemos inferir que presepsin puede ser usada como un biomarcador de sepsis neonatal y su disminución a las 72 horas es útil para medir la respuesta al tratamiento instaurado.

Encontrar en la circulación niveles elevados de presepsin traduce la existencia de monocitos activados en respuesta a patógenos. Los monocitos-macrófagos están presentes en la circulación de manera fisiológica, por lo tanto, existen niveles fisiológicos de presepsin en la circulación. La concentración sérica de presepsin en adultos sanos varía desde 1500 ng/ml – 5000 ng/ml. (8). Pgni,et al, midieron presepsin en neonatos sanos reportando un valor medio de 0.6035ng/ml en recién nacidos a término y 0.62ng/ml en prematuros. En este estudio, la concentración sérica de presepsin en neonatos sanos varía desde 144.6 ng/ml hasta 1226ng/ml con una mediana de 486.27ng/ml.

Presepsin, es de gran utilidad para identificar entre los pacientes que presentan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a aquellos cuyo síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica es secundario a alguna causa no séptica, lo cual queda demostrado en diferentes estudios en los que se ha reportado su sensibilidad y especificidad por ejemplo: Topcuoglu, et al. establecen como punto de corte 800.5 pg/ml, con una sensibilidad del 67% y 100% de especificidad y Poggi, et al. utilizan como punto de corte 885 ng/L, con 94% sensibilidad y 100% especificidad, la razón de verosimilitud negativa fue de 0.05, y la razón de verosimilitud positiva era infinito. En el meta-análisis de Xin, et al., se reporta sensibilidad de 86%, especificidad 78% y el área bajo la curva característica fue 0,89 (IC del 95%). (AUC = 0,89). En este estudio realizamos curva ROC para determinar el punto de corte en que presepsin es capaz de distinguir a los pacientes sépticos de los no sépticos en las primeras 24 horas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, siendo de 790ng/ml; encontramos sensibilidad de 84% similar a la reportada por Xin de 86% y una especificidad de 75% similar a la encontrada por Xin de 78%; además de valor predictivo positivo del 94% y valor predictivo negativo del 50%; para diferenciar pacientes sépticos de no sépticos, (AUC = 0,91).

Una de las principales ventajas de presepsin, sobre el resto de biomarcadores es que los niveles séricos de presepsin han demostrado relación con el grado de severidad del cuadro de sepsis, lo cual, queda demostrado en el estudio de Bo Liu, et al. En el presente estudio, los niveles plasmáticos de presepsin en pacientes sépticos fueron significativamente mayores en aquellos con sepsis grave con un coeficiente de correlación de 0.69 $p < 0.0001$, mostrando una relación directa. Debido a que la distribución de nuestros resultados no corresponde a una curva de distribución normal se realizó U de Mann y Whitney con una mediana de los pacientes sépticos en 1301.91 ng/ml y en pacientes no sépticos de 486.27 ng/ml; logrando diferenciar a los pacientes sépticos de los no sépticos con una $p < 0.0001$. En sepsis grave, utilizando el mismo punto de corte encontramos sensibilidad de 87%, especificidad de 26%, valor predictivo positivo del 38% y valor predictivo negativo del 80%; para diferenciar pacientes con sepsis grave, los valores anteriores se ven afectados ya que el punto de corte que se utilizó fue el mismo para sepsis y

sepsis grave, por lo que se sugiere ampliar la muestra para contar con más pacientes con sepsis grave y de esta manera determinar un punto de corte para este grupo específico de pacientes y establecer relación con el pronóstico de gravedad.

CONCLUSIÓN

La evidencia para apoyar la relevancia clínica de presepsin en el periodo neonatal aún es insuficiente. En nuestro estudio observamos que presepsin es una herramienta muy útil para detectar a pacientes con sepsis dentro de las primeras 24 horas de inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y para distinguir a pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de causa no séptica de aquellos sépticos. Además de que la disminución sérica de presepsin a las las 72 horas es útil para medir la respuesta al tratamiento instaurado.

Los resultados de este estudio sugieren que la determinación de presepsin es útil para apoyar el diagnóstico de sepsis neonatal tanto temprana como tardía, sin importar la edad gestacional ni la edad posnatal, sin embargo, el uso de presepsin como único biomarcador no es suficiente como herramienta única de diagnóstico y debe continuar apoyándose tanto de la clínica como de otras variables de laboratorio.

Otro punto importante de destacar es que la concentración sérica de presepsin es directamente proporcional a la gravedad de la sepsis, por lo que es importante ampliar la muestra de pacientes con sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple, y de esta manera correlacionar los niveles de presepsin con escalas de mortalidad para establecer un valor pronóstico y/o predictor de mortalidad, como se ha reportado en la literatura.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Una limitación importante para este estudio es el tamaño de la muestra, ya que al tratarse de un Hospital de Tercer nivel, es un centro de referencia de pacientes con malformaciones mayores. Las malformaciones mayores más frecuentemente encontradas en los pacientes de la UCIN son: gastrosquisis, hernia diafragmática, cardiopatías complejas, atresia esofágica entre otras, por lo que al ser las malformaciones mayores un criterio de exclusión el tamaño de la muestra se vio comprometido. Por lo que sería muy interesante ampliar la muestra principalmente de pacientes con sepsis grave y reportar el valor pronóstico de este biomarcador.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MAY 16	JUN 16	JUL 16	AGO 16	SEP 16	OCT 16	NOV 16	DIC 16	ENE 17	FEB 17	MAR 17	ABR 17	MAY 17	JUN 17	JUL 17
DISEÑO DE METODOLOGIA	X	X	X	X											
APROBACION PROTOCOLO					X										
OBTENER MUESTRAS						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
COMPRAR KIT												X			
PROCESAR MUESTRAS															X
ANÁLISIS ESTADÍSTICO															X
REVISION															X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis*. **Hotchkiss, Richard S.** 2003, N Eng J Med, págs. 138-150.
2. *International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. **Brahm Goldstein, MD.** 2005, *Pediatr Crit Care Med* , págs. 1-8.
3. **HIM.** *GUIAS CLINICAS DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA 2011, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ.* MEXICO : s.n., 2011.
4. **Pgni L, Pietrasanta C, Vener C.** *Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates*. s.l. : plos ONE 10, 2015.
5. *The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States*. **Weston, E.** 2011, *Pediatr Infect Dis J*.
6. *Multimarker Panels in Sepsis*. **Casserly, Brian.** 2011, *Crit Care Clin* 27 , págs. 391-405.
7. *Biomarkers in the Critically ill Patient*. **Reinhart, Konrad.** 2011, *Crit Care Clin* 27.
8. *The new sepsis marker, sCD14-ST (PRESEPSIN): induction mechanism in the rabbit sepsis models*. **Naitoh K, Shirakawa K.** 2010, *Sepsis*.
9. *Role of presepsin in the diagnosis of late onset neonatal sepsis in preterm infants*. **Sevilay Topcuoglu, Cansev Arslanbuga, Tugba GURSOY, Alev Aktas, Guner.** 2016, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, págs. 1834-1839.
10. *Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns*. **Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C.** 2015, *Pediatrics*.
11. *Evaluation of neonatal sepsis*. **Camacho-González, Andres.** s.l. : Elsevier, 2013, *Pediatric Clin N Am*, págs. 367-389.
12. *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. **Seymour, Christopher W.** 2016 , *JAMA* , págs. 762-774.
13. **JA, Carcillo.** *Pediatric septic shock and multiple organ failure*. s.l. : *Critical Care Clin* , 2003.
14. *Salud Pública en México*. **Ramirez.** 2007, págs. 391-194.
15. *Diagnosis, treatment and prevention of neonatal infections*. **Parulan, Roberto.** 2015, *Pediatric Clin N Am*, págs. 491-508.
16. *Infectious diseases of the Fetus and Newborn infant*. **Nizet V, Klein JO.** **Bacterial sepsis and meningitis.** In: **Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed, Remington JS, et al.** 2010, Elsevier Soubnders, pág. 222.

17. *Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico*, 2012. **Dr. R. Phillip Dellinger, ET AL.** 2012, Surviving Sepsis Campaign.
18. • *Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system.* **Garcia-Prats.** 2000, Pediatrics, pág. 523.
19. *Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study.* **Ulla, et al.** 2013, Critical Care.
20. *Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding.* **Kendra N. Iskander, Marcin F. Osuchowski,** 2013, Physiol Rev .
21. *Neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay.* **A, Mukherjee.** 2015, Arch Dis Child Fetal neonatal , págs. 248-9.
22. *Early Diagnosis of Sepsis Using Serum Biomarkers.* **Chan, Terence.** 2011, Expert Rev Mol Diagn.
23. *Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis.* **Vouloumanou EK, Plessa E.** 2011, Intensive Care Med, págs. 747-762.
24. *Establishment of one-step ELISA detecting presepsin sCD14-ST a new marker for sepsis.* **K. Shirakawa.** 2010, Clin Chem Lab Med.
25. *Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis.* **Camille, Chenevier-Gobeaux.** 2015, Clinica Chimica Acta.
26. *Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study.* **Endo, Shigeatsu.** 2012, J Infect Chemother.
27. *Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis.* **Giavarina D, Carta M,** 2015, Biochem Med.
28. *Biomarkers in Critical Illness.* . **Mitchell M. Levy.** 2011, Crit Care Clin 27 .
29. *Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial.* **Masson.** 2014, Crit Care Med.
30. *Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department.* **Liu.** 2013, Critical Care.
31. *The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis.* **Xhang.** 2015, Crit Care.
32. *Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST).* **Okamura.** 2011, Clin Chim Acta.
33. *Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges.* **Mussap.** 2012, JMatern Fetal Neonatal Med.
34. *Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis.* **Tong X, Cao Y, Yu M, Han C.** 2015, Ther Clin Risk Manag.

35. *Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico*, 2012. **Dellinger, Dr. R. Phillip**. 2012, Surviving Sepsis Campaign.

37. *Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients*. **Shirakawa, Kamon**. 2011, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

38. *Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age*. **JL Bailit, KD Gregory**. 2010, Am J Obstet Gynecol.

ANEXOS

ANEXO 1.

DEFINICIONES DE SEPSIS EN NEONATOS A TÉRMINO Y PRETÉRMINO.

Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), infección, sepsis, sepsis grave choque séptico	
Definiciones del consenso	Modificaciones para recién nacidos prematuros
SRIS	SRIS
<p>La presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, 1 debe ser forzosamente temperatura anormal o conteo de leucocitos alterado:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Temperatura $\geq 38.5C$ o $< 36C$ -Taquicardia definida como una FC media $>2DS$ sobre la normal para la edad, en ausencia de estímulos externos, uso de medicinas crónicas o de estímulos dolorosos o taquicardia inexplicable que persiste por un período de más de media a una hora o en niños < 1 año: bradicardia definida como una FC media $<$ percentila 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, beta bloqueadores o cardiopatía congénita, o una depresión persistente por más de media a una hora inexplicable. - Frecuencia respiratoria media > 2 desviaciones estándar sobre la normal para la edad o ventilación mecánica por un padecimiento agudo no relacionado a una enfermedad neuromuscular ni a anestesia general. -Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia) o $>10\%$ neutrófilos inmaduros. 	<p>La presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, 1 debe ser forzosamente temperatura anormal o conteo de leucocitos alterado:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Temperatura $\geq 38 C$ o $< 36C$ -Taquicardia definida como una frecuencia cardiaca media >2 desviaciones estándar sobre la normal para la edad en la ausencia de estímulos externos, uso medicinas crónicas o de estímulos dolorosos o taquicardia inexplicable que persiste por un período de más de media a 4 horas o bradicardia definida como una FC media $<$ percentila 10 para la edad en la ausencia de beta bloqueadores o cardiopatía congénita, o una bradicardia persistente. - Frecuencia respiratoria media > 2 desviaciones estándar sobre la normal para su edad o ventilación mecánica por un padecimiento agudo no relacionado a una enfermedad neuromuscular ni a anestesia general -Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad ó $>20\%$ de neutrófilos inmaduros.
INFECCIÓN	INFECCIÓN
<p>Infección sospechada o comprobada (por cultivo positivo, tinción de tejido o PCR) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con una alta posibilidad de infección.</p> <p>Evidencia de infección incluye hallazgos positivos en el examen clínico, en imágenes o en laboratorios.</p>	=
SEPSIS	SEPSIS
SRIS en la presencia de, o como resultado de una infección sospechada o comprobada.	=
SEPSIS SEVERA	SEPSIS SEVERA
<p>Sepsis + una de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disfunción cardiovascular -Daño pulmonar agudo -Disfunción de dos o mas órganos. 	=
CHOQUE SÉPTICO	CHOQUE SÉPTICO
Sepsis severa + disfunción orgánica cardiovascular, con hipotensión arterial a pesar de reposición de líquidos que requiere apoyo inotrópico.	=

NOTAS: La temperatura se medirá: rectal, vesical, oral o central a través de catéter.

From Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.

ANEXO 2. DEFINICIONES DE FALLA ORGÁNICA EN NEONATOS A TÉRMINO Y PRETÉRMINO.

DEFINICION DE FALLA ORGANICA	
Definiciones del consenso	Modificaciones para recién nacidos prematuros
<p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción cardiovascular a pesar de la administración de un bolo líquido intravenoso isotónico >40 mL/kg en 1 h - Disminución de la TA (hipotensión) < 5P para la edad o TA sistólica >2 desviaciones estándar menor de lo normal para la edad. - Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener TA en rango normal (dopamina > 5 mg/kg/min o dobutamina, epinefrina, o norepinefrina a cualquier dosis) - Dos de los siguientes: * Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base > 5 mEq/L * Lactato arterial > 2 veces límite superior del normal * Oliguria: diuresis < 0.5 mL/kg/h * Llenado capilar prolongado >5s * Diferencia de la temperatura central y periférica > 3°C 	<p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción cardiovascular a pesar de la administración de bolo líquido intravenoso isotónico >40 mL/kg en 1 h (>10 ml/kg en recién nacidos <32 semanas) - Disminución de la TA (hipotensión) < 5P para la edad o TA sistólica >2SD menor de lo normal para la edad. - Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener TA en rango normal (dopamina > 5 mg/kg/min o dobutamina, epinefrina, o norepinefrina a cualquier dosis) - Dos de los siguientes: * Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base > 5 mEq/L * Lactato arterial > 2 veces límite superior del normal * Oliguria: diuresis < 0.5 mL/kg/h * Llenado capilar prolongado >4s
<p>Pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂/FIO₂ < 300 en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente O - PaCO₂ > 65torr o 20mmHg más que la basal. O - Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva. 	<p>Pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> - PaCO₂ > 65torr o 20mmHg más que la basal. O - Necesidad probada de FiO₂ <50% para mantener saturación de 92% o de 88% en <32 semanas. O - Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva.
<p>Neurológica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glasgow <11 O - Cambio agudo en el estado mental con una disminución en la puntuación de Glasgow > de 3 puntos de la basal anormal. 	<p>Neurológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio agudo en el estado mental. * La escala de coma de Glasgow no es aplicable a recién nacidos de término o prematuros.
<p>Hematológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas < 80.000/mm³ o una disminución del 50% de plaquetas del valor más alto registrado en los últimos 3 días (en el caso de pacientes oncológicos) O -INR >2 	<p>Hematológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas < 80.000/mm³ o una disminución del 50% de plaquetas del valor más alto registrado en los últimos 3 días. O -INR >2
<p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Creatinina sérica >2 veces el límite superior normal para la edad o aumento del doble respecto a la creatinina basal 	<p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Creatinina sérica >2 veces el límite superior normal para la edad o aumento del doble respecto a la creatinina basal
<p>Hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilirrubina total <4 mg/dL (no aplicable para recién nacidos) O - ALT 2 veces límite superior normal para la edad 	<p>Hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT 2 veces límite superior normal O - 50% de incremento de la basal. * las transaminasas aumentan comúnmente en neonatos prematuros en tratamiento con NPT a largo plazo.

From Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis

ANEXO 3. CUADRO COMPARATIVO DE ESTUDIOS PREVIOS.

AUTOR	TITULO	EDAD	N	CONCLUSION	BIBLIOGRAFÍA
Kamon Shirakawa*, et al.	Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients	ADULTOS		Presepsin se elevó específicamente en pacientes con sepsis. El análisis por curva ROC revela que presepsin es un marcador más sensible y específico de sepsis a comparación de marcadores convencionales como: (IL-6) y PCR.	Shirakawa, K. (2011). Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.</i>
Shigeatsu Endo •	Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study	Mediana 67 años Rango 17-98	185	Los niveles de presepsin, PCT, y IL-6 en pacientes con enfermedad infecciosa bacteriana fueron significativamente mayores que en aquellos con enfermedad infecciosa no bacteriana (P<0.0001) El valor de corte de presepsin para discriminar entre infección bacteriana y no bacteriana se determinó que era 600 pg/ml, sensibilidad clínica 87.8% y especificidad de 81,4%. Los niveles de presepsin no difieren significativamente entre infecciones bacterianas por Gram-positivas y Gram-negativas. La sensibilidad del hemocultivo fue de 35,4%; y la de presepsin fue de 91.9%.	Endo, S. (2012). Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. <i>J Infect Chemother.</i>
Cristian Palmiere	Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities	2meses-80 años	19	Los resultados de este estudio realizados en suero de pacientes postmortem, indicaron que PCT y sCD14 ST permiten la identificación de pacientes con sepsis.	Liu. (2013). Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. <i>Critical Care.</i>
Davide Giavarina	Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis	18-75 años (mediana a 39 años)	200	Los límites de referencia para presepsin fueron 55 – 184 pg/mL (intervalo de confianza de 90%). Sin diferencia significativa entre mujeres y hombres. Las concentraciones de presepsin no fueron influenciadas por la edad. Niveles específicos de corte son necesarios para definir las funciones diagnósticas y pronósticas de presepsin en diferentes contextos de enfermedades inflamatorias e infecciosas. Los valores de referencia pueden ayudar a identificar o descartar rápidamente a sujetos sanos o pacientes con otras patologías.	Giavarina D, C. M. (2015). Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. <i>Biochem Med.</i>
Bo Liu,	Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department	58-78años	959	Los niveles promedio de presepsin en plasma aumentaron con la severidad del cuadro de sepsis. Las áreas bajo la curva de presepsin fueron superiores a las de la PCT en el diagnóstico de sepsis, así como también de la predicción de sepsis grave y choque séptico. Los niveles de Presepsin en plasma en pacientes sépticos fueron	Liu. (2013). Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. <i>Critical Care.</i>

				significativamente mayores en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes de seguimiento a 28 días. CONCLUSIÓN: Presepsin es un biomarcador valioso para el diagnóstico precoz de sepsis, estratificación del riesgo y evaluación del pronóstico en pacientes sépticos en el departamento de urgencias.	
Tong X, C. Y.	Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis	Adultos	3106	En el metanálisis se incluyeron once publicaciones con 3.106 pacientes. Se reporta sensibilidad 0.83 (95% intervalo de confianza [IC] 0,77 – 0,88), especificidad 0.81 (95% CI 0.74-0.87), razón de verosimilitud positiva a 4.43 (IC del 95%: 3.05-6.43), razón de verosimilitud negativa 0,21 (IC del 95%: 0,14-0,30) y DOR 21.56 (IC del 95%: 10.59-43.88). El área bajo la curva fue de 0,89 (IC del 95%: 0.86-0.92). Estimado positivos 53% y valores negativos 5%, la probabilidad de prevalencia de sepsis de 20%. No se identificó ningún sesgo de publicación.	Tong X, C. Y. (2015). Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis. <i>Ther Clin Risk Manag.</i>
Camille Chenevier-Gobeaux	Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis	Revisión		Presepsin es útil para el diagnóstico temprano y la evaluación pronóstica de los pacientes con infecciones sistémicas. Según lo sugerido por la literatura científica, los niveles de presepsin aumentan con infecciones por bacterias y hongos. Ya que el mecanismo por el que se eleva este biomarcador depende de la respuesta inmune innata contra la mayoría de los microorganismos.	Camille, C.-G. (2015). Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. <i>Clinica Chimica Acta.</i>
Masayuki Sato	Clinical Performance of a New Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Test for Whole Blood Compared with Chemiluminescent Enzyme Immunoassay: Use of Quantitative Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Tests for the diagnosis of Sepsis	54-81	52	Los valores de corte obtenidos fueron 464.5 pg/mL para sepsis y 762.7 pg/mL para shock séptico y sepsis severa (P < 0.0001). Las concentraciones de sCD14-ST correlacionan significativamente con las escalas de APACHE II, SOFA y MEDS (P < 0.0001).	Sato M, Takahashi G, Shibata S, Onodera M, Suzuki Y, Inoue Y, et al. (2015) Clinical Performance of a New Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Test for Whole Blood Compared with Chemiluminescent Enzyme Immunoassay: Use of Quantitative Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Tests for the Diagnosis of Sepsis
Xin Zhang ¹	The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis	17-99	1815	Incluyeron ocho estudios con un total de 1.815 pacientes. La sensibilidad combinada 0,86 (IC del 95%: 0,79-0.91), especificidad 0,78 (IC del 95%: 0,85 0,68), razón de momios 22 (IC del 95%: 10 – 48). El área bajo la curva característica fue 0,89 (IC del 95%: 0.86-0.92). Con todo lo anterior se concluye que presepsin exhibe muy buena precisión diagnóstica (AUC = 0,89) para el diagnóstico de sepsis.	Xhang. (2015). The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. <i>Crit Care.</i>
Marco Ulla	Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study	>18 años	106	La concentración de presepsin se encuentra elevada en pacientes con sepsis comparado con pacientes control, la misma tendencia se observa con PCT. En el momento 0 (inicio de presentación), los niveles de presepsin se encontraban más altos.	Ulla, e. a. (2013). Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency

				<p>Los valores de la media de presepsin fueron significativamente superiores en pacientes sépticos que no sobrevivieron que en los pacientes sépticos sobrevivientes.</p> <p>No observó ninguna correlación significativa entre la PCT y la supervivencia.</p> <p>Los valores iniciales se correlacionaron significativamente con la mortalidad hospitalaria de los pacientes afectados por sepsis, sepsis grave o choque séptico</p>	<p>department: a multicenter prospective study . <i>Critical Care</i>.</p>
Michele Mussap	Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges	RN 26-36 SDG	26	<p>Incluyeron 26 neonatos pretérmino que padecían enfermedades severas con edad gestacional entre 26 y 36 semanas).</p> <p>La media de niveles de presepsina en sangre fue de 643.1 ng/L, desviación estándar de 303.8 ng/L; mediana de 578 ng/L.</p> <p>Los resultados de este estudio demuestran que no existe una relación entre edad gestacional y niveles de presepsina en pacientes pretérmino entre 26-36SDG, por lo que se sugiere utilizar un solo valor como punto de corte en neonatos pretérmino sin importar edad gestacional.</p>	Mussap. (2012). Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. <i>JMatern Fetal Neonatal Med</i> .
Lorenza Pugni	Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates	24-38 SDG	684	<p>N = 684 neonatos sanos. De los cuales 484 a término (70.8%) y 200 pretérmino (24-36SDG) (29.2%).</p> <p>En neonatos a término el valor medio de presepsina fue de 603.5 pg/ml (rango intercuartil de: 466.5–791 pg/mL).</p> <p>En pretérmino el valor medio de presepsina fue de 620 pg/ml (rango intercuartil 503–864 pg/ml).</p> <p>Los rangos de referencia encontrados fueron mayores que los encontrados en adultos sanos.</p> <p>No existe correlación entre los niveles de presepsina y la edad postnatal.</p> <p>Tampoco existe diferencia significativa entre los pretérmino a diferentes edades gestacionales.</p>	Pgni L, P. C. (2015). <i>Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates</i> . plos ONE 10.
Topcuoglu S1, Arslanbuga C2, Gursoy T3, Aktas A1, Karatekin G1, Uluhan R2, Ovali F	Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants.	<32SDG	N=82	<p>Se midieron niveles de PCT y presepsina al inicio del cuadro y los días 3 y 7 de iniciada la sepsis.</p> <p>Los niveles iniciales de presepsina en los pacientes con sepsis de inicio tardío fueron significativamente más elevados que los niveles en los pacientes control</p> <p>Se estableció un punto de corte para presepsina de 800.5 pg/mL con 67% sensibilidad y 100% especificidad.</p> <p>Los niveles de presepsina disminuyen conforme se continuó con el tratamiento.</p> <p>Presepsin puede ser usada como un biomarcador de sepsis tardía y para medir la respuesta al tratamiento en neonatos pretérmino.</p>	J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Jun;29(11):1834-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1064885. Epub 2015 Jul 30.
Chiara Poggi, MDa, Tommaso Bianconi, MDa, Elena Gozzini, MDa, Marta Generoso, MDa, Carlo Dani, MDb	Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterm Newborns	<32SDG	N=40	<p>P-SEP fue mayor en neonatos con sepsis neonatal tardía que en el grupo control (mediana 1295 vs 562 ng/L, P =.00001) y seguía siendo más alta durante todo el período de estudio.</p> <p>En el grupo de sepsis neonatal tardía P-SEP tenía una reducción marginal en día 1 versus valores en inscripción (mediana 1011 vs 1295 ng/L, P =.05), considerando que la proteína</p>	Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. <i>Pediatrics</i> 2015; 135: 68–75. doi: 10.1542/peds.2014-1755 PMID: 25511124

				<p>C reactiva y procalcitonin en el día 1 no difirieron de los valores basales. El punto de corte fue de 885 ng/L, con 94% sensibilidad y 100% especificidad.</p> <p>Razón de verosimilitud negativa fue de 0.05, y razón de verosimilitud positiva era infinito.</p> <p>Hemos demostrado por primera vez en una cohorte de recién nacidos prematuros que P-SEP es un biomarcador preciso para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía posibles y también puede proporcionar información útil para el seguimiento de la respuesta a intervenciones terapéuticas.</p>	
--	--	--	--	---	--

ANEXO 4. CUADRO COMPARATIVO DE BIOMARCADORES.

BIOMARCADOR	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	RAZON DE VEROSIMILITUD POSITIVA	RAZON DE VEROSIMILITUD NEGATIVA
PCR	68%	92%		90.1% / 99%		
PCT	0HRS >1 79% 24HR >100 95% 48HR >50 84%	0HRS >1 96% 24HR >100 96% 48HR >50 100%				
PRESEPSIN <32SDG PUNTO DE CORTE 855 ng	94%	100%	100%	95%	INFINITO	0.05
PRESEPSIN <32SDG PUNTO DE CORTE 880.5 pg/ml	67%	100%	100%	74%	INFINITO	0.33
HEMOCULTIVO	11-60%					

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NIVELES DE PRESEPSIN COMO INDICADOR DE SEPSIS EN PACIENTES DE 0-28 DIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.

Sepsis neonatal es una infección de los recién nacidos y las herramientas de diagnóstico disponibles actualmente son insuficientes. La sepsis puede causar secuelas en los sobrevivientes y deterioro significativo en el desarrollo neurológico. CD14s (presepsin) es una glicoproteína expresada en la superficie de la membrana de los monocitos / macrófagos, que inicia la cascada de señalización pro inflamatoria, específicamente al estar en contacto con agentes infecciosos; sus niveles son significativamente más altos en pacientes sépticos que en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no secundario a sepsis, por lo tanto, representa un biomarcador de la fase inicial de la infección sistémica.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es medir niveles de presepsin en pacientes de 0-28 días que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de México con diagnóstico de sepsis neonatal.

Yo, _____ he comprendido la información que se me ha explicado respecto al estudio: “Niveles de presepsin como indicador de sepsis en pacientes de 0-28 días del Hospital Infantil de México” y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del padre o tutor

Fecha: _____

Testigo _____

Fecha: _____

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y firma del investigador.

Fecha: _____

ANEXO 6. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE CADA PACIENTE

NIVELES DE PRESEPSINA COMO INDICADOR DE SEPSIS EN PACIENTES DE 0 A 28 DIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.

Nombre del paciente: _____

Registro Hospitalario: _____ Grupo al que pertenece: CASO / CONTROL

VARIABLE			
Edad gestacional	SDG		
Edad al momento de ingreso al estudio	DIAS		
Via de nacimiento	VAGINAL = 1	ABDOMINAL =2	
Sexo	FEMENINO = 1	MASCULINO = 2	
Apgar	PUNTUACION		
Colocación de CVC	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Intubación orotraqueal	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Nutrición parenteral total	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Infección materna de vías urinarias	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Cervicovaginitis materna	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Infección	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Sepsis	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Sepsis grave	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Choque séptico	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Choque séptico refractario a líquidos	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Choque séptico refractario a aminas	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Falla orgánica múltiple	PRESENTE = 1	AUSENTE = 2	
Cultivo	POSITIVO = 1	NEGATIVO = 2	Aislamiento =
Urocultivo	POSITIVO = 1	NEGATIVO = 2	Aislamiento =
Hemocultivo periférico	POSITIVO = 1	NEGATIVO = 2	Aislamiento =
Hemocultivo central	POSITIVO = 1	NEGATIVO = 2	Aislamiento =
Cultivo de LCR	POSITIVO = 1	NEGATIVO = 2	Aislamiento =
Cultivo aspirado bronquial	POSITIVO = 1	NEGATIVO = 2	Aislamiento =
Procalcitonina T0	ng/ml		
Procalcitonina T2	ng/ml		
Proteína C reactiva T0	mg/l		
Proteína C reactiva T2	mg/l		
Presepsin T0	ng/l		
Presepsin T2	ng/l		
Diagnóstico final			
Días de estancia en UCIN			
Días de estancia en HIM			
Murió	SI	NO	
Sepsis neonatal	Temprana	Tardía	
Foco séptico	SI	NO	CUAL
Uso de aminas	SI	NO	CUAL /dosis
FiO2			
Glasgow			