



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**EVALUAR UTILIDAD DE HERRAMIENTA DE TAMIZAJE
PARA PREDICCIÓN DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
ANGELES BARBOSA CRUZ**

Facultad de Medicina



ASESORES DE TESIS

**PATRICIA GUILLEN CALZADA
MARIA DEL CARMEN PALACIOS REYES**

CIUDAD DE MÉXICO 29 DE OCTUBRE 2021 HJM 129/21-R



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

“La gratitud en silencio no sirve a nadie“

A mis padres y a mi hermana que siempre me han brindado el apoyo para realizar cualquier proyecto, alentandome a cumplir mis metas en un ambiente lleno de amor.

A mis profesores por el apoyo y paciencia durante el proceso.

INDICE

MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACION	12
HIPOTESIS	12
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y METODOS	13
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
ASPECTOS ÉTICOS	18
CRONOGRAMA	19
RESULTADOS	20
HEMOCULTIVOS	30
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES:	34
BIBLIOGRAFÍA	35

MARCO TEÓRICO

La prematurez es considerada por la Organización Mundial de la Salud como aquel recién nacido vivo que nació antes de cumplir 37 semanas de gestación. Se subclasifican en prematuros extremos, muy prematuros y prematuros moderados a tardíos según la edad en menores de 28 semanas, de 28 a 32 semanas y de 32 a 36.7 semanas respectivamente.¹

La prematurez se considera una condición de vulnerabilidad, que afecta a uno de cada diez niños, con un notable incremento en las últimas décadas por diversos factores entre los que destacan la edad materna, ya sea en madres adolescentes o de edad avanzada, así como el incremento de las patologías subyacentes de salud materna como lo son la diabetes y la hipertensión gestacional, y el aumento de las cesáreas previas a llegar a un embarazo de término. Otros factores asociados a parto pretérmino es la presencia de infección materna clínica o subclínica sospechada, el antecedente de partos pretérmino previos, situación socioeconómica desfavorable, el tabaquismo materno y la gestación múltiple.¹

La trascendencia sobre la prematurez se debe al incremento de la mortalidad y morbilidad en este grupo poblacional, ya que el 5% de las muertes en pacientes dentro de los primeros 28 días de vida se relaciona con la condición de prematuridad. En el 2015 se registraron alrededor de un millón de muertes secundarios a esta causa, por lo que se considera la principal causa de mortalidad en niños menores de 5 años y cobra una alta relevancia el manejo y prevención de la prematurez. La sobrevivencia de los recién nacidos prematuros presenta una amplia variabilidad de según el país de nacimiento, y se estima que más del 90% de los prematuros extremos nacidos en países en vías de desarrollo muere dentro de los primeros 10 días de vida. En nuestro país no contamos con estadísticas individuales por Hospital de la incidencia de la prematurez.^{1,2}

Se han establecido los factores que predisponen a esta población a una infección. Aggarwal desde el 2001 nos menciona sobre la relación de incidencia entre sepsis y bajo peso al nacer así como edad gestacional.³

Las patologías relacionadas a prematurez derivan de la asociación inmadurez-hipoxia, secundaria al acortamiento gestacional y una ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal. Por otro lado, el sistema inmune del recién nacido pretérmino se considera subdesarrollado y funcionalmente distinto al del adulto, lo que condiciona un riesgo mayor de sepsis. El desarrollo y función de barrera de la piel son menores en cuanto menor sea la edad gestacional, recordando también la mayor necesidad de aparatos invasivos en pacientes pretérmino que condicionan vulnerabilidad agregada a la barrera física.⁴

Las infecciones continúan en los primeros lugares de morbilidad y mortalidad neonatal a nivel mundial. De acuerdo con Fleischmann-Struzek, 22 de cada 1000 nacidos vivos desarrollan sepsis neonatal, lo cual se refleja con una mortalidad del

11-19% en los afectados⁴. La Organización Mundial de la Salud indica que cada año la sepsis afecta a 30 millones de personas en el mundo, de estos, 3 millones son recién nacidos.

El riesgo de sepsis en estos pacientes se atribuye en parte a alteraciones en diferentes células del sistema inmune. Los neutrófilos se encuentran disminuidos en número y su habilidad migratoria y fagocitaria se encuentra inhibida. La cantidad de monocitos es inversamente proporcional a la edad gestacional, la capacidad de reclutamiento y quimiotaxis se encuentran alteradas causando un efecto amortiguador en la respuesta inflamatoria, y presentan menor capacidad de función como células presentadoras de antígeno. Los macrófagos que también forman parte de la respuesta a la infección cursan con elevación transitoria al nacimiento y un descenso posterior, además de una respuesta proinflamatoria disminuida. Las células dendríticas son inmaduras y tienen una expresión disminuida de varios factores químicos reguladores de la respuesta inmune.⁵

Además de las alteraciones a nivel celular, también hay alteraciones a nivel de proteínas, como las pertenecientes a la cascada de inflamación en el recién nacido, que son el 10-80% de las que tiene un adulto, lo que se traduce en una reducción en el reclutamiento celular, fagocitosis y lisis celular.⁵

La inmunidad adquirida también es deficiente en el neonato, debido a que su desarrollo requiere de una exposición previa a antígenos y el útero es un ambiente estéril. En este tipo de inmunidad participan la inmunidad humoral y celular.⁵

La inmunidad celular tiene varios actores, entre los cuales destacan T CD4, encargados de activar las señales para la producción de citosinas, así como los linfocitos T CD8, con roles en la respuesta citotóxica.

La inmunidad humoral involucra principalmente a las células B, productoras de anticuerpos, pero también con funciones como células presentadoras de antígenos para activar a los linfocitos CD4. Los anticuerpos producidos por las células B activan células de la respuesta innata, el sistema del complemento y pueden inhibir directamente ciertos patógenos. Este tipo de inmunidad se adquiere inicialmente por el paso transplacentario de inmunoglobulina G (Ig G) y la secreción de la inmunoglobulina A (Ig A) a través de la leche humana. Los recién nacidos pretérmino cursan con menor cantidad de Ig G debido a que el paso transplacentario inicia de manera lenta en el segundo trimestre y continúa hasta el final de la gestación.⁵

La inmunidad inespecífica cuenta con deficiencias secundarias como lo son una vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, con un sistema fagocitario incompleto, asociado a una función bactericida de los neutrófilos y macrófagos disminuida. Por otro lado, la inmunidad específica se caracteriza por una disminución de la Ig G y una deficiencia importante de la Ig A. Estos factores confieren incapacidad para limitar la infección a un territorio orgánico, provocan que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que

comprometen el pronóstico. Estas características resultan en un riesgo incrementado para el desarrollo de sepsis bacteriana.

La presentación clínica es variable e inespecífica, en el periodo temprano de la enfermedad los síntomas son sutiles, lo que condiciona que el médico presente un alto grado de sospecha para establecer el diagnóstico y manejo oportuno.

La definición de sepsis neonatal ha variado a lo largo de la historia existiendo múltiples cambios dependiendo de la región, el término infección es utilizado ante una sospecha o un proceso infeccioso comprobado sin considerar la etiología. La definición clásica de sepsis usada por los pediatras es un síndrome inflamatorio sistémico con infección comprobada por estudios de laboratorio, usualmente un hemocultivo positivo⁶. Sin embargo, se han realizado cambios y actualmente se considera a la sepsis como una disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección. Las guías internacionales de "Sobreviviendo a la sepsis" consideran el choque séptico en niños como aquella infección grave que conduce a disfunción cardiovascular (incluyendo hipotensión, necesidad de tratamiento con un medicamento vasoactivo o perfusión alterada) y disfunción orgánica asociada a sepsis en niños como la infección grave que conduce a disfunción orgánica cardiovascular o no cardiovascular.⁵⁻⁷

Dentro de las redes internacionales de grupos neonatales existen variaciones sobre la definición de sepsis. El grupo de Australia y Nueva Zelanda definen sepsis neonatal temprana a la que ocurre antes de las 48 horas de vida y a la sepsis neonatal tardía a la que ocurre posterior a las 48 horas de vida al inicio de los síntomas, por otro lado el Instituto Nacional de Salud y Desarrollo del Niño indica que la sepsis neonatal temprana requiere un cultivo positivo antes de las 72 horas de vida y la sepsis neonatal tardía un cultivo positivo posterior a las 72 horas de vida. Por otro lado el grupo de Vermont Oxford propone la sepsis temprana la que ocurre antes de los 3 días de vida y la tardía aquella que ocurre posterior a los 3 días de vida. El grupo canadiense define como sepsis temprana aquel paciente que cuente con un cultivo positivo en menos de 48 horas de vida y tardía posterior a las 48 horas de vida con cultivo positivo. El centro de prevención y control de enfermedades (CDC) define a la sepsis temprana como aquella que tiene un cultivo positivo antes de los 7 días y tardía aquella que es posterior a los 7 días.

Así como a nivel mundial no se ha establecido un acuerdo sobre la definición apropiada para la sepsis neonatal, en México no existe todavía un consenso sobre la definición en las distintas instituciones tanto a nivel gubernamental como privado⁸. Camacho-Gonzalez en el 2013 define a la sepsis neonatal como la presencia de bacterias en fluidos corporales estériles como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal y líquido pleural. La ub clasifica en sepsis temprana y tardía de acuerdo al tiempo en que tarda en establecerse, siendo la sepsis temprana la que se presente antes de las 72 horas de vida postnatal, atribuyendo una transmisión vertical; y sepsis tardía la que se presenta posterior a las 72 horas de vida, con una

transmisión horizontal relacionado al ambiente que rodea al recién nacido más frecuentemente.⁸⁻¹⁰

La etiología es variable según el tipo de sepsis temprana o tardía, además de las modificaciones que se han desarrollado con el tiempo; en la década de los cincuenta los organismos más frecuentes eran *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, con el paso del tiempo se han ido sumando organismos a la lista de agentes en sepsis neonatal encontrando al estafilococo coagulasa negativo, de 1960 a 1990 *Streptococcus agalactiae* y estreptococos del grupo B así como *Staphylococcus aureus* predominaban. La ruptura prematura de membranas incrementa el riesgo de sepsis encontrado como agentes de la flora vaginal materna incluyendo estreptococos del grupo B, organismos entéricos Gram-negativo, gonococo, *Chlamydia*, entre otros⁹. Los recién nacidos prematuros están en riesgo elevado de contraer sepsis neonatal de microorganismos comensales. Se estima que aproximadamente el 21% de los recién nacidos prematuros desarrollaran al menos un episodio de sepsis neonatal tardía¹¹.

La etiología para sepsis neonatal tardía es amplia y cada vez es más frecuente debido al incremento de la sobrevida de los recién nacidos pretermino con bajo peso al nacer, lo que condiciona estancias intrahospitalarias prolongadas, uso de dispositivos y procedimientos invasivos, especialmente catéteres, reflejando un incremento del riesgo de infección. Los agentes más comunes para esta patología se relacionan con el ambiente posterior al nacimiento entre los cuales destacan *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, Enterococos, Gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) y *Candida*.

Los *Staphylococcus coagulasa negativo* se han asociado con sepsis tardía del 22-55% en aquellos recién nacidos con muy bajo peso al nacer; los *Staphylococcus* colonizan comúnmente la piel y las membranas mucosas, estos agentes son capaces de adherirse a superficies de plástico formando una biocapa lo que le confiere protección para la penetración del antibiótico. Dentro de este grupo destacan *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis*. Otro participante de este grupo es el *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA), que se aísla en el 28% de las infecciones, con una mortalidad de hasta 25%.

Los organismos Gram negativos están asociados a sepsis neonatal tardía en alrededor un tercio de los casos, con un rango de muerte por sepsis del 40-69%. La transmisión ocurre de las manos del trabajador de salud, logra colonizar el tracto gastro intestinal y catéteres, y se ha asociado a contaminación en las fórmulas y otros dispositivos utilizados. Se reconoce a *Klebsiella* como el agente más común en sepsis neonatal tardía, que representa al 20-31% de los casos.

Candida representa el tercer agente más frecuente, dentro de las especies asociadas están *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, y se relacionan con mal

pronóstico y altos índices de mortalidad, así como riesgo de deterioro en el neurodesarrollo.⁹⁻¹⁰

El diagnóstico de sepsis neonatal sigue siendo un reto para los pediatras y neonatólogos debido a la variabilidad clínica y la sutileza de algunos cuadros. Los signos y síntomas que pueden llegar a presentar son apnea, fiebre o hipotermia, dificultad respiratoria, hipoxia, cianosis, mala alimentación, letargia, irritabilidad, cambios en nivel de actividad, hipotensión, vómitos, diarrea, ictericia, convulsiones, alteración en la glucosa, entre otros cada uno con un valor predictivo positivo amplio entre 1-55%¹².

La hiperglicemia se ha relacionado con sepsis neonatal en este grupo etario, es frecuente debido a la inmadurez del páncreas e hígado, asociado a una disminución en la sensibilidad hepática a la insulina, haciendo que el neonato continúe produciendo glucosa a pesar de la hiperglicemia. Es más frecuente la presencia de hiperglicemia en recién nacidos pretérmino con peso muy bajo al nacer, presentando hiperglicemia como respuesta al estrés como en sepsis, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracerebral y usualmente posterior a eventos quirúrgicos. Otro tipo de factores asociados a la hiperglicemia son el uso de drogas vasoactivas, esteroides y teofilina, así como la administración exógena de glucosa¹². Se ha definido la hiperglicemia en esta población como un nivel de glucosa en sangre mayor a 150mg/dL¹³⁻¹⁴, aunque otros autores consideran niveles de 180mg/dL. Salis et al. mencionan una mayor incidencia de hiperglicemia en los recién nacidos extremadamente prematuros, con una incidencia estimada del 50%, así como la hiperglicemia de 180mg/dL en los primeros 3 días de vida asociada con un incremento en la mortalidad; también hace referencia a hiperglicemia persistente relacionada con un riesgo mayor de adquirir infecciones y de enterocolitis necrotizante.

Diagnóstico

Las limitaciones en el diagnóstico que presentan los cultivos se deben principalmente al tiempo necesario para el crecimiento y aislamiento del germen, en general tardan de 24 a 48 horas para obtener un resultado preliminar, además de un valor predictivo negativo de hasta el 60%⁶⁻¹⁵. Otros de los inconvenientes sobre los cultivos son la poca sensibilidad en la población neonatal, volumen inadecuado de muestra sanguínea y la posibilidad de contaminación de la muestra durante la obtención⁹⁻¹⁵. Se han planteado herramientas diagnósticas basadas en signos vitales, sin embargo, los inconvenientes presentados son la falta de consenso sobre la normalidad de los signos vitales como lo es la tensión arterial según la edad gestacional, a pesar de esto se ha demostrado un incremento significativo tanto en la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca (número de latidos por minuto) y la presión arterial sistólica en aquellos paciente con bacteremia.¹⁶

Los biomarcadores son otra herramienta de gran utilidad, entre ellos destacan la biometría hemática, procalcitonina, PCR, interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Para validar un biomarcador el rango de referencia idealmente

se debe establecer en pacientes con y sin la enfermedad de interés para identificar los eventos o condiciones benignas que resultan con valores fuera del valor normal¹⁷. La biometría hemática completa tradicionalmente forma parte de los estudios solicitados en sepsis, contiene varias ventajas como volumen pequeño para la muestra y rapidez en obtención de resultados; se basa principalmente en los neutrófilos, células blancas sanguíneas de origen mieloide con un núcleo multilobulado.¹⁸

Las herramientas diagnósticas para esta entidad son múltiples, como el aislamiento mediante cultivo, la reacción en cadena de polimerasa, urocultivos y marcadores como la procalcitonina. Sin embargo varias de las definiciones concuerdan que el aislamiento de un organismo infeccioso (bacterias, hongos y virus), en cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo son definitivas y necesarias para establecer el diagnóstico.⁷⁻¹⁸

La variabilidad y el retraso que representa el diagnóstico se ve directamente relacionado con la aplicación del tratamiento, lo que ha llevado a un uso excesivo de antibióticos y hospitalizaciones en este grupo de pacientes.

Tamizaje diagnóstico

A lo largo de la historia se han desarrollado otro tipo de herramientas para el diagnóstico predictivo de sepsis neonatal tardía.

En el 2002, Mahiue y colaboradores desarrollaron una herramienta para predicción sobre sepsis neonatal de origen nosocomial donde se evaluaban 3 variables hematológicas, un signo clínico y un factor de riesgo, constituidas por proteína C reactiva (PCR) ≥ 30 mg/L, trombocitopenia $< 190.000/\text{mm}^3$, neutrófilos $> 63\%$, fiebre $> 38.1^\circ\text{C}$ con la asociación de un factor de riesgo uso de nutrición parenteral por ≥ 15 días. Este estudio se realizó en dos cohortes con un total de 79 pacientes, con 93 casos de sepsis nosocomial, con un valor predictivo positivo (VPP) de 75% y un valor predictivo negativo (VPN) de 76%.¹⁹ En el 2007, Okascharoen *et al.* utilizaron una herramienta de predicción para el diagnóstico de sepsis neonatal en 105 neonatos, compuesta de 4 parámetros clínicos: hipotensión, temperatura anormal, insuficiencia respiratoria y uso de catéter venoso umbilical, y 2 hematológicos: plaquetas $< 150,000/\text{ml}^3$, bandas $> 1\%$, con un VPP de 43% y el VPN de 96%.¹⁷ En 2010, Farichild y O'Shea evaluaron la relevancia de la monitorización y cambios presentados en la frecuencia cardíaca en recién nacidos sanos y con sepsis, observaron que los pacientes sanos tienen menor variabilidad de la frecuencia así como menor cantidad de descensos comparados con los pacientes con sepsis, y desarrollaron un índice de características de frecuencia cardíaca basado en la asimetría del registro, prediciendo un deterioro clínico en las siguientes 24 horas.²⁰ Más tarde, en el 2010, Rosenberg *et al.* realizaron un estudio con 497 recién nacidos pretérmino ≤ 33 semanas de gestación con una edad mayor a 72 horas de vida, en el que aplicaron una nueva herramienta basada en la descrita previamente por Singh en 2003, utilizando 5 datos clínicos: apnea, ictericia, hepatomegalia, letargia, palidez; y en la que evaluaron los VPP y VPN de cada variable. Encontraron valores

diferentes, para palidez el VPP fue de 67.6% y el VPN de 53.3%, la ictericia contó con un VPP de 69.6% y un VPN 47.7%, la hepatomegalia tuvo un VPP de 88.9% y un VPN de 47.3%, la apnea tuvo un VPP de 63.1% y un VPN de 50%, la letargia contó con un VPP de 80% y un VPN de 52.3%. Esta nueva herramienta alcanzó una sensibilidad de 77.1% y un VPP de 64.9% para la determinación de sepsis neonatal tardía²¹. Bekhof *et al* en el 2013, mediante un estudio en 142 recién nacidos pretérmino <34 semanas de gestación con más de 72 horas de vida extrauterina, sin uso de antibióticos en las 24 horas previas a la evaluación de 14 signos clínicos para el diagnóstico de sepsis, 50 mostraron tener sepsis. Estos 14 signos clínicos divididos en grupos de acuerdo con sistemas, son predictores de sepsis neonatal tardía en esta población: retardo en el llenado capilar, palidez/coloración grisácea en piel, incremento del soporte ventilatorio, uso de catéter venoso central por más de 24 horas. La presencia de más de uno de estos criterios representa una sensibilidad del 97% y una especificidad del 37%²². En el 2015, Bekhof *et al*. determinaron que la glucosuria no posee un valor predictivo agregado a los signos y síntomas en sepsis neonatal tardía²³. Más tarde en 2019, Rosenfeld *et al* estudiaron 497 neonatos con catéter venoso central que presentaran signos como dificultad respiratoria, convulsiones, apnea o hipoglucemia y que recibieran tratamiento con antibiótico, asociaron valores de neutrófilos y 1-2 hemocultivos positivos. Mediante los valores de referencia establecidos por Manroe y Mikhael *et al*. y análisis ROC (Receiver Operating Curves), encontraron a 35% infectados, 23% con sospecha de sepsis y 38% sin infección, por lo que el cribado para sepsis neonatal tardía con valores de neutrófilos son predictores deficientes en neonatos con catéter venoso central, con un VPP del 52% y VPN del 50%, lo que sugiere la necesidad de biomarcadores alternativos¹⁰.

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un marcador de inflamación, sin embargo, se ha usado para determinar la presencia de sepsis. Omran y colaboradores en el 2017 mediante un estudio prospectivo en 70 recién nacidos, con valores de PCR en saliva, volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos, mediante la comparación de dos poblaciones constituidas por recién nacidos con sepsis y recién nacidos no infectados, encontraron una sensibilidad del 80% y especificidad del 57.1% con un punto de corte de 2.7 para el INL en pacientes con sepsis²⁴. Más tarde, Ozdemir *et al*. en 2018, compararon el índice INL con PCR en 160 pacientes recién nacidos pretérmino con edad gestacional ≤ 32 semanas, para determinar la presencia de sepsis neonatal tardía; con un punto de corte de 1.77 INL mostraron una sensibilidad de 0.73 y especificidad del 0.78²⁵. En el 2020, Goldberg y colaboradores, mediante una cohorte de 134 recién nacidos, de los cuales 48 presentaron un episodio de sepsis, un modelo de evaluación clínica asociada a valores de PCR y el índice N/L para la detección de sepsis neonatal tardía, obtuvo un ROC de 0.92 (95% IC:0.86-0.97).²⁶

En el 2019, Walker *et al*., realizó un estudio de casos y controles para la aplicación de una herramienta de tamizaje con análisis de 35 parámetros clínicos y 17 parámetros de laboratorio en pacientes con sospecha de sepsis tardía. De estos parámetros, 16 están asociados a bacteriemia. Sin embargo, solo 4 parámetros representan el modelo óptimo para la predicción de bacteriemia, representados por

los niveles de glucosa en sangre, la frecuencia cardiaca máxima, el porcentaje de bandas y número de neutrófilos ($\times 10^9/L$) en la BH. Este modelo presenta una exactitud del 85%, de acuerdo con la sensibilidad de 90% con falsos negativos de 10%, y una especificidad de 80% con un índice de falsos positivos del 20%, lo que la convierte en una excelente herramienta reportada hasta la fecha para el diagnóstico predictivo de sepsis neonatal tardía.²⁷

Una herramienta de tamizaje ideal para detección de bacteriemia en neonatos debe tener suficiente sensibilidad y especificidad para asegurar que ningún caso con bacteriemia pase por alto, reduciendo de esta manera el manejo del paciente, principalmente en cuanto al uso indiscriminado de antibióticos, la reducción de la estancia intrahospitalaria y costos asociados.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal tardía continua siendo una causa importante de morbimortalidad en nuestro país. El diagnóstico oportuno de sepsis neonatal tardía en pacientes pretérmino es un reto para el médico pediatra y neonatólogo, debido a las particularidades de esta población ya que presentan signos y síntomas sutiles e inespecíficos, aunado al retraso en el manejo que implica esperar el resultado de un cultivo.

La ausencia de un diagnóstico predictivo oportuno y de un diagnóstico definitivo rápido ha lleva al uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, lo que en consecuencia favorece la resistencia bacteriana a los antibióticos. A pesar de la búsqueda de herramientas o modelos que permitan predecir la presencia de sepsis tardía en RN prematuros, todavía no se cuentan con aquellas que presenten una buena sensibilidad y especificidad, por lo que se inicia un manejo ante ciertos criterios clínicos, con los riesgos inherentes al sobrediagnóstico o en su defecto a las complicaciones secundarias a un retardo en el diagnóstico.

Para disminuir estos riesgos, es relevante contar con una herramienta útil y práctica para ayudar al clínico a determinar si existe sepsis neonatal tardía en el paciente y dar un manejo adecuado. Una herramienta de tamizaje ideal para detección de bacteriemia en neonatos debe tener suficiente sensibilidad para asegurar que ningún caso con bacteriemia pase por alto, y suficiente especificidad para no realizar diagnósticos falsos negativos, que permitan otorgar un tratamiento adecuado, así como de reducir el uso indiscriminado de antibióticos, estancia intrahospitalaria y costos asociados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mejoría en tecnologías disponibles para el manejo de recién nacidos prematuros ha impactado en un tratamiento que incrementa la sobrevivencia, sin embargo se relaciona con estancias intrahospitalarias prolongadas, factores que intervienen para el desarrollo de sepsis neonatal tardía. Además, la población prematura tiene condiciones que propician el desarrollo de sepsis neonatal tardía y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Por otro lado, la sepsis neonatal tardía requiere un alto índice de sospecha por parte del clínico ya que la presentación clínica es variable e inespecífica, lo que ha llevado al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro previo a los resultados de exámenes que confirmen el diagnóstico, que incluyen la toma de hemocultivo y el crecimiento del microorganismo causante que toma varios días. La variabilidad clínica y el tiempo que tarda obtener un resultado del hemocultivo, ha dado lugar al desarrollo de herramientas de tamizaje.

Una herramienta de tamizaje ideal para detección de bacteriemia en neonatos debe tener suficiente sensibilidad para asegurar que ningún caso con bacteriemia pase por alto, reduciendo de esta manera el uso indiscriminado de antibióticos, estancia intrahospitalaria y costos asociados.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la utilidad de la herramienta de Walker modificada para la predicción de sepsis neonatal tardía en pacientes pretérmino de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México?

HIPOTESIS

La herramienta de Walker modificada es útil para predecir la presencia de sepsis neonatal tardía en pacientes pretérmino con sospecha clínica de sepsis tardía.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la utilidad de herramienta de tamizaje de Walker modificada para predecir sepsis neonatal a todos los recién nacidos pretérmino que cuenten con datos clínicos de sospecha de sepsis tardía.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir los parámetros clínicos y de laboratorio de la herramienta de Walker en pacientes prematuros con sospecha de sepsis neonatal tardía.
- Describir la temperatura corporal en pacientes prematuros con sospecha de sepsis neonatal tardía.
- Evaluar la utilidad de la herramienta de tamizaje de Walker en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en prematuros.
- Evaluar la utilidad de la herramienta de Walker en conjunto con la temperatura corporal para predecir sepsis neonatal tardía en prematuros.

MATERIAL Y METODOS

PROCEDIMIENTO GENERAL DE TRABAJO

Se analizaron expedientes clínicos de pacientes recién nacido prematuros menores a 37 semanas de gestación, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del 1º de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2019, que contaban con sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía. Se registrarán los parámetros contemplados en la herramienta de Walker y la temperatura (dentro de las 24 horas previas a la toma del cultivo), y se aplicará la herramienta de tamizaje de Walker y la herramienta en conjunto con la temperatura (herramienta modificada). Posteriormente se evaluarán los resultados de los pacientes con hemocultivos positivos y negativos (estándar de oro). Se obtendrá la utilidad para la herramienta de Walker y la herramienta modificada y se contrastarán resultados. En base al resultado del cultivo, se tendrán dos grupos: aquellos con cultivo positivo (diagnóstico de sepsis neonatal tardía) y aquellos con cultivo negativo (sin sepsis neonatal tardía), que son los que se compararán.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio:

- Por la ausencia de maniobra: Observacional
- Por el número de mediciones: Transversal
- Por la presencia de dos grupos: Comparativo
- Por su realización en el tiempo: Retrospectivo.

TECNICA DE MUESTRA (TAMAÑO DE MUESTRA/TECNICA DE MUESTREO)

Recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del "Hospital Juárez de México" con más de 72 horas de vida, con probable diagnóstico de sepsis neonatal tardía, en el periodo comprendido de 1º de enero 2016 a 31 de diciembre 2019.

Usando la fórmula de Freeman ($n = 10k + 1$), siendo k el número de variables a considerar en el modelo, se ha calculado el tamaño de muestra 101 participantes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Recién nacidos pretérmino < 37 semanas de gestación de mas de 72 horas de vida extrauterina.
- Ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México.
- Con sospecha clínica de sepsis (presencia de 2 o más signos y/o síntomas fiebre, apnea, taquicardia, hiperglicemia)
- Que cuenten con registro adecuado de parámetros clínicos: temperatura corporal, peso al nacer y frecuencia cardiaca.
- Que cuenten con toma y resultado de hemocultivos.
- Que cuenten con laboratorios clínicos relevantes para el diagnóstico de sepsis tardía: BH y glucemia.

Exclusión

- Pacientes que no cuenten con toma de hemocultivo.
- Pacientes que no cuenten co toma de biometría hemática 24 horas previas a la toma del hemocultivo
- Sin parametros de laboratorio o clinicos relevantes durante su estancia (ingresados por hipoglucemia o hiperbilirrubinemia sin relacion con sepsis).
- Fallecimiento previo a las 72 horas de vida.

Eliminación

- No contar con expediente clínico completo.
- Pacientes que cuenten con hemocultivo positivo para germen considerado como contaminación.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición/ valores
Variables descriptoras				
Recién nacido prematuro	Recién nacido vivo que nació antes de las 37 semanas de gestación. ¹	Recién nacido vivo el cual nació antes de completar 37 semanas por Capurro o Ballard	Cuantitativa discontinua	Semanas de gestación
Peso al nacer	Peso corporal obtenido al nacer.	Peso medido al nacer, referido en el expediente clínico en gramos	Cuantitativa continua	Gramos
Género	En términos de Biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre femenino y masculino. ²⁹	Asignación de sexo en hoja de historia clínica neonatal del expediente clínico	Cualitativa nominal	0= indeterminado 1= masculino 2= femenino
Sospecha de sepsis neonatal tardía	Presunta infección a descartar sepsis caracterizada por la presencia de al menos 2 signos y/o síntomas (fiebre, taquicardia, hiperglicemia, apnea)	Reportado en hoja de enfermería como temperatura mayor a 38° C, frecuencia cardiaca mayor a 180 latidos por minuto, glucosa capilar mayor a 180mg/dl, cese de respiración con disminución de frecuencia cardiaca (menos de 100latidos por minuto), desaturación, cianosis y/o palidez	Cualitativa nominal	1 = presente 2 = ausente
Variables predictoras				
Frecuencia cardiaca	Número de latidos cardiacos en un minuto. ¹⁴	Número de latidos cardiacos en un minuto al momento de la toma de cultivo.	Cuantitativa continua	Latidos por minuto

Neutrófilos	Células blancas sanguíneas de origen linfoide o mioeloides con un núcleo multilobulado. ²⁸	Valor obtenido en la biometría hemática, referida en el expediente clínico. Número de neutrófilos (X10 ⁹ /L) Día previo de la toma de hemocultivo	Cuantitativa continua	Conteo de neutrófilos X10 ⁹ /L
Bandas	Neutrófilos jóvenes. ²⁸	Valor obtenido en la biometría hemática referida en el expediente clínico en porcentaje. Día previo de la toma de hemocultivo	Cuantitativa discontinua	Porcentaje de bandas
Temperatura	Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor de los cuerpos o del ambiente ²⁹	Valor obtenido en la hoja de enfermería. Día previo de la toma de hemocultivo con termómetro de mercurio en región axilar.	Cuantitativa continua	Grados Centígrados.
Hiperglicemia	Valor de glucosa en sangre mayor a 180mg/dL. ³⁰	Valor de glucosa en sangre mayor al normal, referida en el expediente clínico como cualquier registro por arriba de 180mg/dL para la glucosa. Día previo de la toma de hemocultivo	Cualitativa nominal	1 = presente 2 = ausente
Apnea	Cese de respiración por 20 segundos o más o una pausa respiratoria acompañada de bradicardia (menos de 100 latidos por minuto), cianosis o palidez. ³¹	Referido en la hoja de enfermería como cese de respiración con disminución de frecuencia cardíaca (menos de 100latidos por minuto), desaturación, cianosis y/o palidez	Cualitativa nominal	1=presente 2=ausente
Variable de resultado				

<p>Sepsis neonatal tardía</p>	<p>Presencia de bacterias en fluidos corporales esteriles como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural, posterior a las 72 horas de vida.⁸</p>	<p>Recién nacidos con mas de 72 horas de vida con cultivos positivos de sangre, de orina y/o líquidos corporales positivos para un patógeno, referida en el expediente clínico como cultivos positivos.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>1 = Presente 2 = ausente</p>
-------------------------------	--	---	----------------------------	-------------------------------------

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, y se compararán las diferencias entre grupos mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se aplicó estadística descriptiva para obtener la media, mediana, desviación estándar y rangos para las variables cuantitativas, se compararon a través de t student de dos medias, y se realizó una correlación lineal simple y regresión logística. Se obtuvieron OR, sensibilidad y especificidad de cada variable. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se obtuvo el OR con el modelo de Walker (https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2Fs12887-019-1633-1/MediaObjects/12887_2019_1633_MOESM2_ESM.tif), así como con el modelo de Walker modificado (tomando en cuenta la temperatura).

ASPECTOS ÉTICOS

No amerita consentimiento informado por que se obtendrá información del expediente sin obtener datos personales de pacientes que afecten su privacidad o confidencialidad.

(a) De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, artículo 17, el riesgo de esta investigación es sin riesgo ya que únicamente de la obtención de datos de manera retrospectiva de intervenciones que se llevaron a cabo, en su momento con fines meramente asistenciales.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

(c) Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos de recién nacidos todos dados ya de alta, en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

(d) Los pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expofeso para tal fin

(f) En caso de que el Comité Local de Ética en Investigación no apruebe la realización del protocolo sin consentimiento informado, se intentará localizar a las pacientes y el mismo será solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos no deberán ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado

(g) La muestra estará conformada por 181 pacientes que cumplan que cumplan los criterios de selección durante el periodo comprendido entre 1º de enero 2017 a 31 de diciembre de 2019

(h) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

CRONOGRAMA

Actividad	2021					2022
	Mayo-Junio	Junio-Julio	Ago-Sept	Sept-Oct	Nov-Dic	Enero
Búsqueda de referencias documentales	X	X	X	X		
Elaboración de proyecto de investigación		X				
Revisión y corrección de protocolo			X			
Revisión de expedientes y recolección de datos				X		
Organización y análisis de resultados				X		
Redacción de primer borrador de reporte				X	X	
Redacción de segundo borrador de reporte				X	X	
Presentación de reporte final y publicación de artículo						X

RESULTADOS

En las libretas de registro de ingresos del año 2016, se encontraron 28 expedientes correspondientes al periodo comprendido entre 2017 a 2019, pero no se contó con la libreta de registro de ingresos del año 2016, motivo por el cual no se pudieron incluir.

De los 218 expedientes encontrados, se revisaron, y 59 de ellos correspondieron sospecha de sepsis tardía, sin embargo solo 31 de estos pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Por lo tanto, 28 fueron eliminados del estudio por no contar con el criterio de inclusión de toma de hemocultivo.

Características demográficas

Género

En total se analizaron 31 pacientes, el 61% (n=12) fueron del género femenino y el 39% (n=19) masculinos (Figura 1).

Edad gestacional

De los 31 pacientes incluidos la edad gestacional promedio fue de 33.2sdg (± 2.5 semanas de gestación), con una edad mínima de 28 semanas de gestación y una máxima de 35.5 semanas de gestación (figura 2).

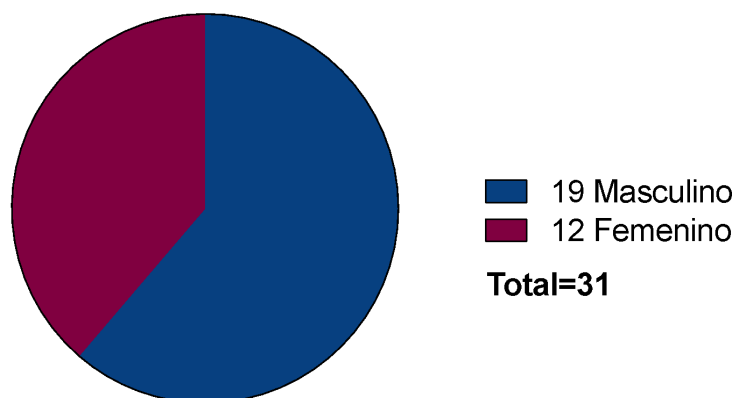


Figura 1: Género de pacientes incluidos en el estudio con sospecha de sepsis neonatal tardía.

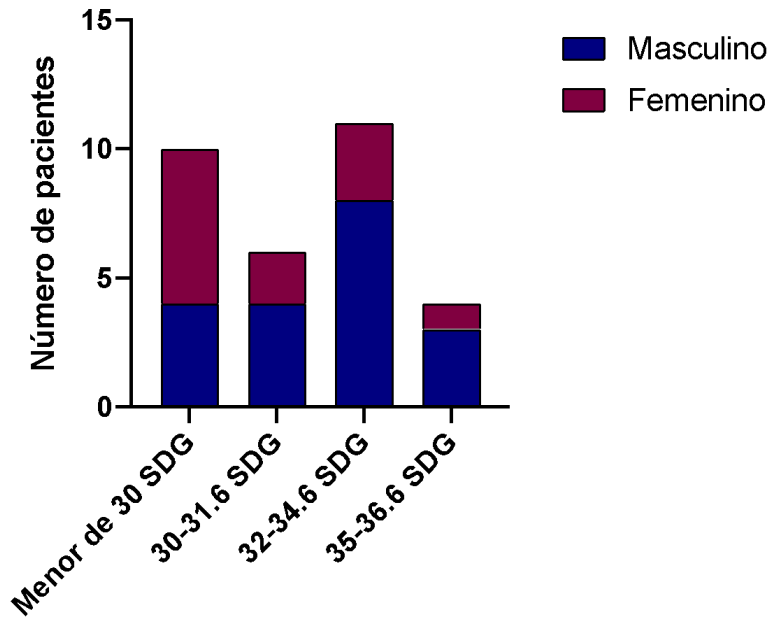


Figura 2. Edad gestacional por género de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

Peso

El peso promedio al nacer fue de 1812 gramos, con una desviación estándar de 594.1 gramos, de los cuales 2 pacientes contaban con peso normal, 9 con peso bajo, 17 con peso muy bajo y 3 con peso extremadamente bajo al nacer, con un peso máximo de 2600 gramos y un peso mínimo de 820 gramos (figura 3).

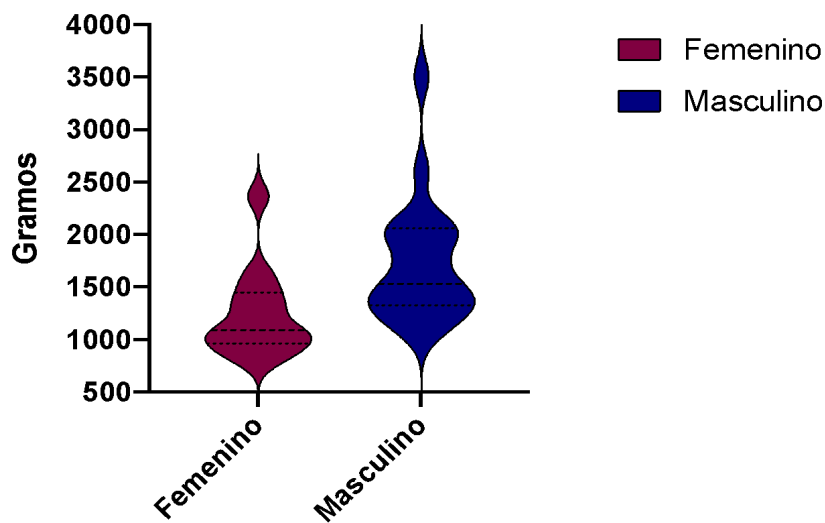


Figura 3. Peso en gramos por género de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

Días de vía extrauterina

Respecto a los días de vida extrauterina se incluyeron pacientes con un mínimo de 4 días de vida y la edad máxima postnatal incluida fue de 20 días, con un promedio de 8 días de vida, con desviación estandar de 4 días de vida.

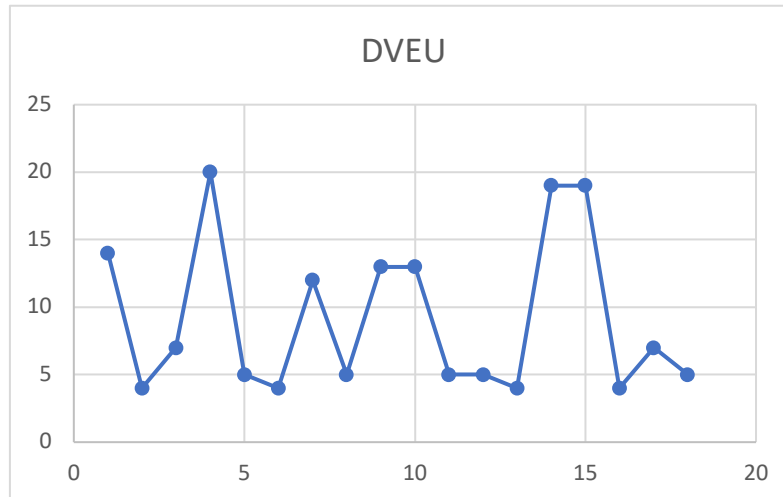


Figura 4. Días de vida extrauterina de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

Parámetros de la escala de Walker

a) Taquicardia

Del total de la muestra solo el 23% presentaron taquicardia, descrita previamente como aquella cifra mayor a 180 latidos por minuto, aquellos pacientes que presentaron sospecha de sepsis en la escala de Walker el 100% presentaron alta probabilidad de bacteriemia, y el 14.2% tuvo hemocultivo positivo.

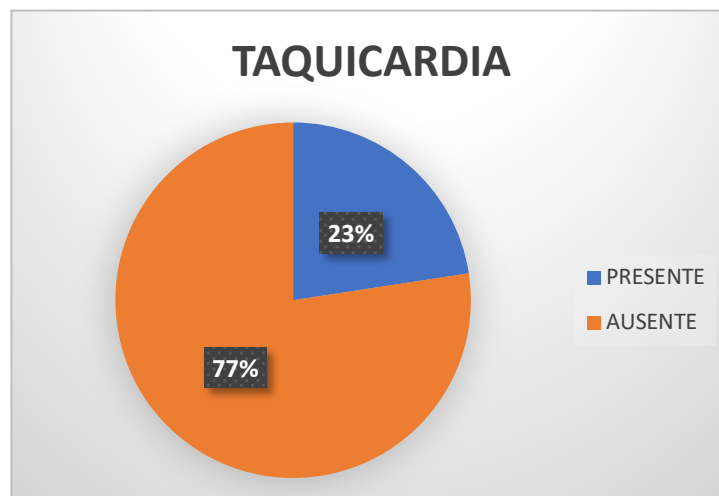


Figura 5. Taquicardia de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

b) Recuento de neutrófilos

El recuento de neutrófilos reportado en las biometrías hemáticas tuvo un promedio de $5.752 \times 10^9/L$, con una desviación estándar de $4.289 \times 10^9/L$, rango de $0.12 \times 10^9/L$ a $15.78 \times 10^9/L$.

Paciente	Recuento de neutrófilos ($\times 10^9/L$)	Resultado de hemocultivo	Resultado de escala de Walker
1	5.18	Sin desarrollo bacteriano	21%
2	10.92	Sin desarrollo bacteriano	25.29%
3	14.31	Sin desarrollo bacteriano	96%
4	8.84	Sin desarrollo bacteriano	53%
5	3.45	Sin desarrollo bacteriano	4%
6	3.49	Sin desarrollo bacteriano	44.40%
7	2.1	Sin desarrollo bacteriano	82.49%
8	2.05	Sin desarrollo bacteriano	66.12%
9	3.95	Sin desarrollo bacteriano	42.8%
10	1.25	Sin desarrollo bacteriano	94.73%
11	6.28	Sin desarrollo bacteriano	98.91%
12	1.75	Sin desarrollo bacteriano	83.64%
13	8.46	Sin desarrollo bacteriano	99.55%
14	5.34	Sin desarrollo bacteriano	6.26%
15	2.1	Sin desarrollo bacteriano	91.15%
16	14.89	Sin desarrollo bacteriano	31.71%
17	0.12	Escherichia Coli	59.60%
18	4.67	Sin desarrollo bacteriano	98.51%
19	1.52	Sin desarrollo bacteriano	92.41%
20	2.82	Sin desarrollo bacteriano	83.97%
21	2.58	Sin desarrollo bacteriano	88.38%
22	2.16	Sin desarrollo bacteriano	84.09%
23	11.94	Sin desarrollo bacteriano	95.28%
24	3.32	Sin desarrollo bacteriano	78.67%
25	9.4	Sin desarrollo bacteriano	40.4%
26	15.78	Sin desarrollo bacteriano	95.62%
27	6.03	Sin desarrollo bacteriano	64.95%
28	5.91	Sin desarrollo bacteriano	77.83%
29	6.12	Sin desarrollo bacteriano	93.13%
30	8.96	Sin desarrollo bacteriano	17.11%
31	2.649	Sin desarrollo bacteriano	9.63%

Tabla 1. Recuento de neutrófilos ($\times 10^9/L$), resultado de hemocultivo, resultado de escala de Walker de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

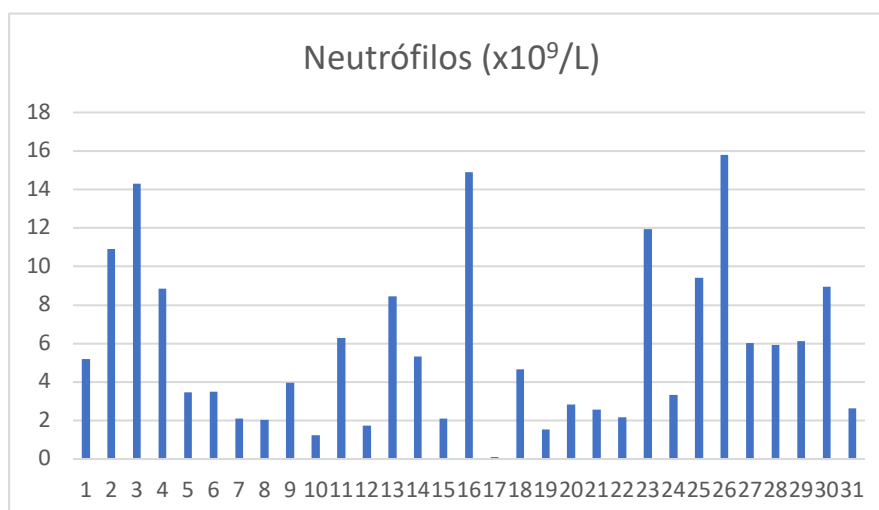


Figura 6. Neutrófilos ($\times 10^9/L$) pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

c) **Porcentaje de bandas**

El porcentaje de bandas obtuvo un promedio de 7.06%, con una cifra mínima de 1% y una máxima de 23%.

Paciente	Bandas %	Resultado de hemocultivo	Resultado de escala de Walker
1	6.60	Sin desarrollo bacteriano	21%
2	4	Sin desarrollo bacteriano	25.29%
3	4.1	Sin desarrollo bacteriano	96%
4	3	Sin desarrollo bacteriano	53%
5	4.9	Sin desarrollo bacteriano	4%
6	2.3	Sin desarrollo bacteriano	44.40%
7	12.3	Sin desarrollo bacteriano	82.49%
8	11.9	Sin desarrollo bacteriano	66.12%
9	7.7	Sin desarrollo bacteriano	42.8%
10	21.8	Sin desarrollo bacteriano	94.73%
11	14.1	Sin desarrollo bacteriano	98.91%
12	10.3	Sin desarrollo bacteriano	83.64%
13	8.46	Sin desarrollo bacteriano	99.55%
14	5.7	Sin desarrollo bacteriano	6.26%
15	9.10	Sin desarrollo bacteriano	91.15%
16	1	Sin desarrollo bacteriano	31.71%
17	10	Escherichia Coli	59.60%
18	2	Sin desarrollo bacteriano	98.51%
19	6.3	Sin desarrollo bacteriano	92.41%
20	4.5	Sin desarrollo bacteriano	83.97%
21	11.1	Sin desarrollo bacteriano	88.38%
22	23	Sin desarrollo bacteriano	84.09%
23	2.8	Sin desarrollo bacteriano	95.28%
24	7.7	Sin desarrollo bacteriano	78.67%
25	2.1	Sin desarrollo bacteriano	40.4%
26	3.2	Sin desarrollo bacteriano	95.62%
27	5.4	Sin desarrollo bacteriano	64.95%
28	6.4	Sin desarrollo bacteriano	77.83%
29	2.8	Sin desarrollo bacteriano	93.13%
30	1.9	Sin desarrollo bacteriano	17.11%
31	2.3	Sin desarrollo bacteriano	9.63%

Tabla 2. Bandas en porcentaje %, resultado de hemocultivo y resultado de escala de Walker pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

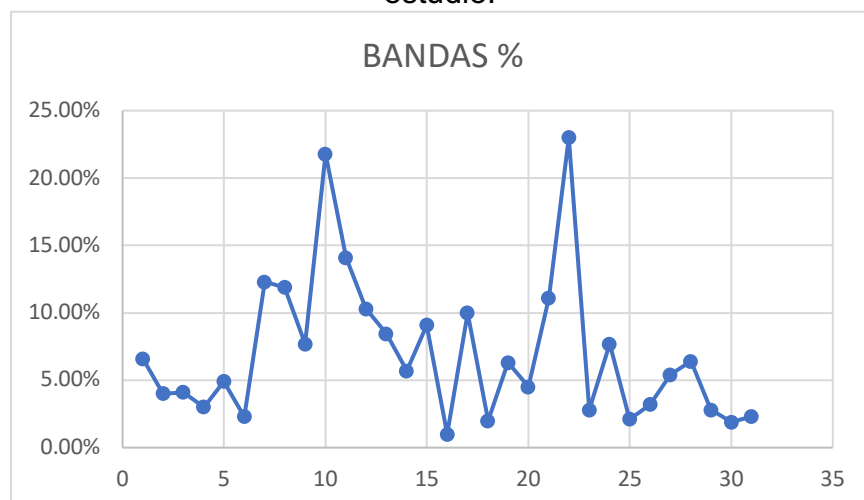


Figura 7. Bandas en porcentaje de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

d) Temperatura

La temperatura corporal arroja que el 58% (n=18) de los pacientes presentaron fiebre (media de 37.8°C, DE: 0.826), unicamente el 6.4% (n=2) registro hipotermia, y el 35% (n=11) de los pacientes contaba con temperatura corporal normal.

Paciente	Temperatura°C	Resultado de hemocultivo	Resultado de escala de Walker
1	37.5	Sin desarrollo bacteriano	21%
2	37	Sin desarrollo bacteriano	25.29%
3	38.5	Sin desarrollo bacteriano	96%
4	35.6	Sin desarrollo bacteriano	53%
5	37.7	Sin desarrollo bacteriano	4%
6	38	Sin desarrollo bacteriano	44.40%
7	39	Sin desarrollo bacteriano	82.49%
8	37.5	Sin desarrollo bacteriano	66.12%
9	38.3	Sin desarrollo bacteriano	42.8%
10	37.5	Sin desarrollo bacteriano	94.73%
11	39	Sin desarrollo bacteriano	98.91%
12	38	Sin desarrollo bacteriano	83.64%
13	37.5	Sin desarrollo bacteriano	99.55%
14	38	Sin desarrollo bacteriano	6.26%
15	39	Sin desarrollo bacteriano	91.15%
16	35.5	Sin desarrollo bacteriano	31.71%
17	38	Escherichia Coli	59.60%
18	38.5	Sin desarrollo bacteriano	98.51%
19	38.5	Sin desarrollo bacteriano	92.41%
20	38.5	Sin desarrollo bacteriano	83.97%
21	39	Sin desarrollo bacteriano	88.38%
22	38	Sin desarrollo bacteriano	84.09%
23	38	Sin desarrollo bacteriano	95.28%
24	38	Sin desarrollo bacteriano	78.67%
25	37.2	Sin desarrollo bacteriano	40.4%
26	38	Sin desarrollo bacteriano	95.62%
27	37.4	Sin desarrollo bacteriano	64.95%
28	38.2	Sin desarrollo bacteriano	77.83%
29	27.3	Sin desarrollo bacteriano	93.13%
30	37.5	Sin desarrollo bacteriano	17.11%
31	37.5	Sin desarrollo bacteriano	9.63%

Tabla 3. Temperatura (°C), resultado de hemocultivo y resultado de escala de Walker de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

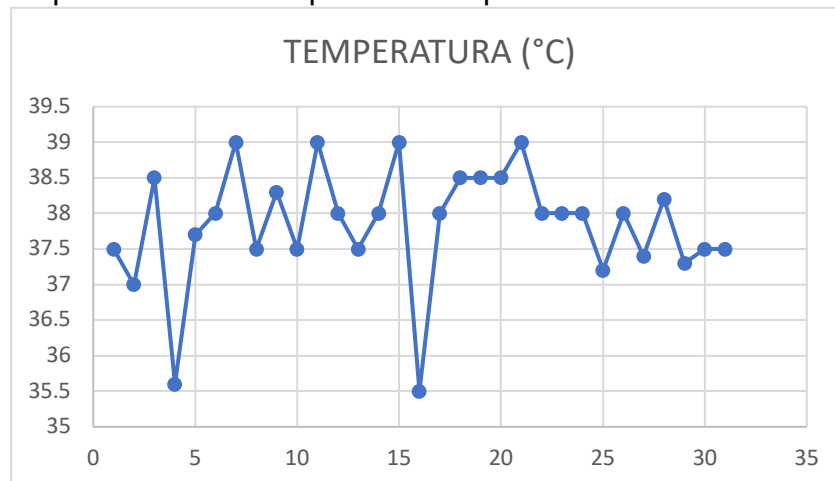


Figura 8. Temperatura de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

e) Hiperglicemia

La hiperglicemia, definida como la cifra de glucosa capilar mayor a 180mg/dL, para la aplicación en el modelo de Walker fue necesario la conversión de mg/dL a mmol/L con la herramienta MediCalc(Registred) (www.scymed.com/es/smnxpb/pbxlc621_c.htm). De los 31 pacientes incluidos solo el 10% presento hiperglucemia, (media= DE= rango: 3.99mmol/L-10.71mmol/L).

Paciente	Hiperglicemia mmol/L	Resultado de hemocultivo	Resultado de escala de Walker
1	5.3841	Sin desarrollo bacteriano	21%
2	5.49	Sin desarrollo bacteriano	25.29%
3	8.992	Sin desarrollo bacteriano	96%
4	7.4378	Sin desarrollo bacteriano	53%
5	3.9964	Sin desarrollo bacteriano	4%
6	5.9947	Sin desarrollo bacteriano	44.40%
7	7.0493	Sin desarrollo bacteriano	82.49%
8	5.94	Sin desarrollo bacteriano	66.12%
9	5.88	Sin desarrollo bacteriano	42.8%
10	10.71	Sin desarrollo bacteriano	94.73%
11	4	Sin desarrollo bacteriano	98.91%
12	8.27	Sin desarrollo bacteriano	83.64%
13	8.94	Sin desarrollo bacteriano	99.55%
14	4.88	Sin desarrollo bacteriano	6.26%
15	8.55	Sin desarrollo bacteriano	91.15%
16	7.54	Sin desarrollo bacteriano	31.71%
17	4.4405	Escherichia Coli	59.60%
18	7.0493	Sin desarrollo bacteriano	98.51%
19	8.4369	Sin desarrollo bacteriano	92.41%
20	6.6607	Sin desarrollo bacteriano	83.97%
21	5.4396	Sin desarrollo bacteriano	88.38%
22	5.66	Sin desarrollo bacteriano	84.09%
23	10.21	Sin desarrollo bacteriano	95.28%
24	7.27	Sin desarrollo bacteriano	78.67%
25	6.83	Sin desarrollo bacteriano	40.4%
26	5.94	Sin desarrollo bacteriano	95.62%
27	7.22	Sin desarrollo bacteriano	64.95%
28	7.9374	Sin desarrollo bacteriano	77.83%
29	9.44	Sin desarrollo bacteriano	93.13%
30	6.11	Sin desarrollo bacteriano	17.11%
31	5.77	Sin desarrollo bacteriano	9.63%

Tabla 4. Hiperglicemia (mmol/L), resultado de hemocultivo, resultado de escala de Walker de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

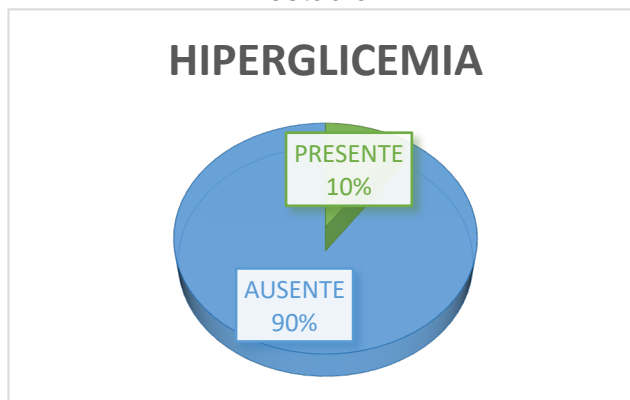


Figura 9. Hiperglicemia de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

f) **Apnea**

La apnea estuvo presente únicamente en 10% de los pacientes incluidos, el 90% restante no presentó eventos de apneas, de este 10% solo el 33.3% presentó probabilidad de sepsis con el modelo de Walker.

Paciente	Apnea Presente (1) Ausente (2)	Resultado de hemocultivo	Resultado de escala de Walker
1	1	Sin desarrollo bacteriano	21%
2	2	Sin desarrollo bacteriano	25.29%
3	2	Sin desarrollo bacteriano	96%
4	2	Sin desarrollo bacteriano	53%
5	2	Sin desarrollo bacteriano	4%
6	2	Sin desarrollo bacteriano	44.40%
7	2	Sin desarrollo bacteriano	82.49%
8	2	Sin desarrollo bacteriano	66.12%
9	1	Sin desarrollo bacteriano	42.8%
10	2	Sin desarrollo bacteriano	94.73%
11	2	Sin desarrollo bacteriano	98.91%
12	2	Sin desarrollo bacteriano	83.64%
13	1	Sin desarrollo bacteriano	99.55%
14	2	Sin desarrollo bacteriano	6.26%
15	2	Sin desarrollo bacteriano	91.15%
16	2	Sin desarrollo bacteriano	31.71%
17	2	Escherichia Coli	59.60%
18	2	Sin desarrollo bacteriano	98.51%
19	2	Sin desarrollo bacteriano	92.41%
20	2	Sin desarrollo bacteriano	83.97%
21	2	Sin desarrollo bacteriano	88.38%
22	2	Sin desarrollo bacteriano	84.09%
23	2	Sin desarrollo bacteriano	95.28%
24	2	Sin desarrollo bacteriano	78.67%
25	2	Sin desarrollo bacteriano	40.4%
26	2	Sin desarrollo bacteriano	95.62%
27	2	Sin desarrollo bacteriano	64.95%
28	2	Sin desarrollo bacteriano	77.83%
29	2	Sin desarrollo bacteriano	93.13%
30	2	Sin desarrollo bacteriano	17.11%
31	2	Sin desarrollo bacteriano	9.63%

Tabla 5. Apnea, resultado de hemocultivo, resultado de escala de Walker de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

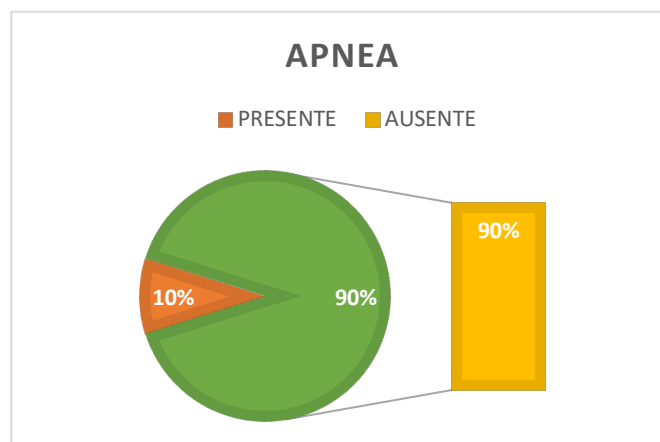
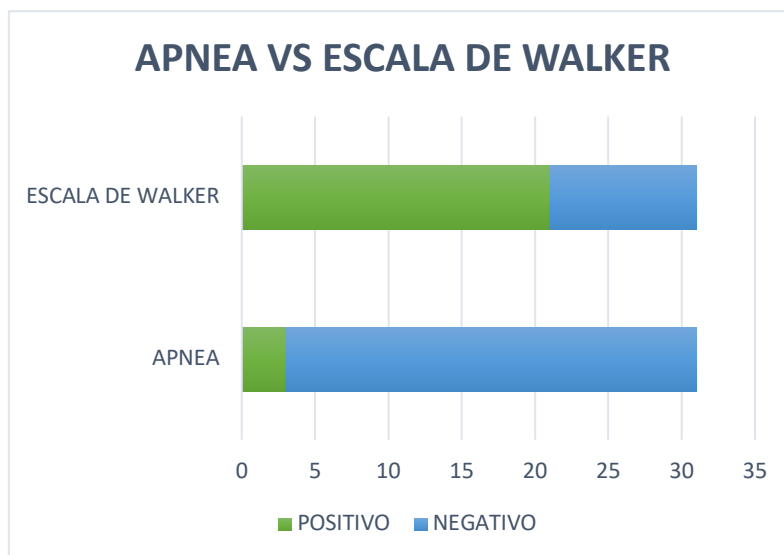


Figura 10. Apnea de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal incluidos en el estudio.

La apnea estuvo presente en 9.6% de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía que arrojaron probabilidad de sepsis en el modelo de Walker.



Comparación entre apnea y Escala de Walker

	Escala de Walker positivo	Escala de Walker negativo
Apnea positiva	21	10
Apnea negativo	3	28

Hemocultivos

Los hemocultivos resultaron negativos en el 96.7% de los casos. De los 3.2% casos con hemocultivos positivos, el germen aislado fue E. Coli. De los pacientes que se reportaron con hemocultivo positivos en el estudio, el modelo de Walker arrojó 59.6% de probabilidad de bacteremia.

Paciente	Resultado de hemocultivo	OR de escala de Walker	Resultado de escala de Walker
1	Sin desarrollo bacteriano	0.2753873023	21%
2	Sin desarrollo bacteriano	0.3385105568	25.29%
3	Sin desarrollo bacteriano	25.274449898	96%
4	Sin desarrollo bacteriano	1.134129731	53%
5	Sin desarrollo bacteriano	0.0393776375	4%
6	Sin desarrollo bacteriano	0.7986794522	44.40%
7	Sin desarrollo bacteriano	4.70946164	82.49%
8	Sin desarrollo bacteriano	1.9515618486	66.12%
9	Sin desarrollo bacteriano	0.748121411	42.8%
10	Sin desarrollo bacteriano	17.9586160041	94.73%
11	Sin desarrollo bacteriano	90.7111243913	98.91%
12	Sin desarrollo bacteriano	5.1125075595	83.64%
13	Sin desarrollo bacteriano	218.8135505837	99.55%
14	Sin desarrollo bacteriano	0.0667700936	6.26%
15	Sin desarrollo bacteriano	10.3036685322	91.15%
16	Sin desarrollo bacteriano	0.4643519971	31.71%
17	Escherichia Coli	1.4751740753	59.60%
18	Sin desarrollo bacteriano	65.9992646304	98.51%
19	Sin desarrollo bacteriano	12.168720915	92.41%
20	Sin desarrollo bacteriano	5.2386634552	83.97%
21	Sin desarrollo bacteriano	7.6031238824	88.38%
22	Sin desarrollo bacteriano	5.283981049	84.09%
23	Sin desarrollo bacteriano	20.1672499683	95.28%
24	Sin desarrollo bacteriano	3.6890169008	78.67%
25	Sin desarrollo bacteriano	0.6779782983	40.4%
26	Sin desarrollo bacteriano	21.842552134	95.62%
27	Sin desarrollo bacteriano	1.8529333908	64.95%
28	Sin desarrollo bacteriano	3.5104168812	77.83%
29	Sin desarrollo bacteriano	13.555603442	93.13%
30	Sin desarrollo bacteriano	0.2064039723	17.11%
31	Sin desarrollo bacteriano	0.1066203377	9.63%

Tabla 6. Resultado de hemocultivo, OR de escala de Walker, resultado de escala de Walker de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

Comparación entre Hemocultivo y Escala de Walker.

	Walker positivo	Walker negativo
Hemocultivo positivo	21	10
Hemocultivo negativo	1	30

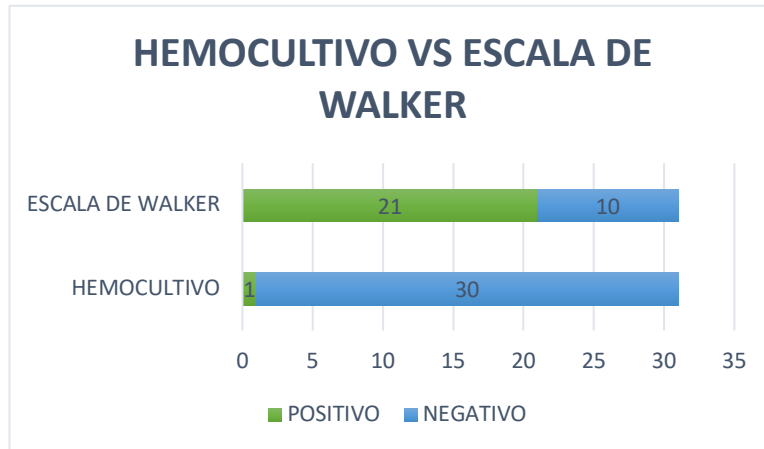


Figura 11. Resultado de hemocultivo y escala de Walker de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos en el estudio.

Discusión

La escala de Walker nos permite determinar la probabilidad de bacteremia en un paciente, no obstante el *gold estandar* para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía continua siendo el hemocultivo. En el estudio se evidencio que la escala de Walker pudo detectar los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardia con hemocultivo positivos, y estableció a estos con posibilidad de sepsis al 59%.

En los consesos de sepsis neonatal se ha demostrado que la tasa de hemocultivo positivos es alrededor del 9%³³, cifra por arriba de los valores obtenidos en este trabajo, ya que solo fueron positivos el 3.2% de los casos. A esta condición de hemocultivos negativos y una clínica positiva para sepsis se le conoce como “Sepsis con cultivos negativos“ (2017 Vincent)³³. Existen múltiples motivos por los cuales un hemocultivo se puede reportar negativo en presencia de infección real una técnica inadecuada en la toma del hemocultivo, una concentración bacteriana insuficiente. La mayoría de las publicaciones recomiendan al menos 1ml de muestra sanguínea para hemocultivos basados en el estudio invitro realizado en 1996, donde se demostró un sensibilidad cercana al 100% para concentraciones bacterinas ≥ 4 Unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro. Un estudio realizado por Bromiker encontro que una sola muestra de 1ml de cultivo aerobico es inferior a 2 muestras de 0.5ml de cultivos aerobicos y anaeróbicos, el tiempo para desarrollo de cultivos era similar. La bacteremia ultra baja es aquella menor $<1\text{UFC/mL}$ se puede observar en estadíos tempranos de la enfermedad y pueden no ser detectados en los hemocultivos, en esta situación el uso de antibióticos de 36-48h serán suficientes para eliminar la bacteremia.³³ Los pequeños volúmenes sanguíneos en pacientes jóvenes suelen incrementar potencialmente los falsos-negativos en los cultivos. Por el contrario otros estudios han demostrado que entre mayor es el volumen inoculado mayor es la tasa de detección. Cada empresa sugiere un volumen de inoculación los utilizados en esta unidad son BD BACTEC Peds Plus/F, el volumen recomendado por vial para cada hemocultivo es de 1-3ml, y en muestras menores de 0.5ml la confiabilidad de los hemocultivos es reducida e incierta.³⁴

Se deben considerar otras posibilidades para que el paciente clínicamente enfermo cuente con hemocultivos negativos como es la sepsis viral que el diagnóstico se realizaría por medio de otros métodos como lo es detección de antígenos, cultivo para virus, PCR, serología o inmunohistoquímica entre otros. Otra condición en la cual se presentan hemocultivos negativos con clínica de sepsis son aquellas infecciones bacterianas focales sin bacteremia como lo es meningitis, infección de vías urinarias, peritonitis.

La presencia de hemocultivos negativos con pacientes clínicamente enfermos y la decisión del inicio de antibióticos de amplio espectro se ve sopesada con los riesgos de la exposición a antibióticos, en relación a efectos adversos a corto y largo plazo como lo son infecciones multidrogorresistentes, modificaciones en la microbiota, con una posterior asociación a enterocolitis necrosante, sepsis y otras condiciones crónicas como lo son asma y alergias de acuerdo con Bromiker et al.³³

En el estudio la sospecha clínica de sepsis fue tratada con terapia en el 96.7% de los pacientes, que recibieron un esquema antimicrobiano con un promedio de 7 días de tratamiento, de los cuales 30% fueron monoterapia, el 70% restante recibieron dos o más esquemas antimicrobianos de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía incluidos.

Conclusiones:

1. El modelo de Walker es de utilidad para la detección de sepsis neonatal tardía, es importante considerar las condiciones al momento de la toma de muestra del hemocultivo. Considerando que un hemocultivo negativo en la población neonatal prematérmino no descarta la posibilidad de infección. El modelo de Walker nos permite realizar una determinación sobre la probabilidad de infección en un recién nacido.
2. El modelo de Walker presenta una herramienta para disminuir el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en la población neonatal con sospecha de sepsis tardía.
3. Respecto a los hemocultivos se debe estandarizar el volumen de muestra a inocular. Así como la técnica de la obtención de la muestra. Con el registro exacto del motivo por el cual se obtiene hemocultivo, el volumen obtenido y las condiciones al momento de la extracción.

Recomendaciones:

- a) Evaluar en cada obtención de hemocultivo: el volumen inoculado, la preparación de la piel, las condiciones de la toma de la muestra, y el tiempo en el cual se realiza la siembra.
- b) En el estudio no se valoró el resultado posterior a concluir la administración de antibióticos en los pacientes que presentaron sospecha clínica de sepsis neonatal tardía.

Bibliografía

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Guía de práctica clínica para la atención del recién nacido prematuro. Ministerio de salud pública. Santo Domingo, Republicana Dominica. 2018. OMS/ OPS.
3. Aggarwal, R., Sarkar, N., Deorari, A. K. & Paul, V. K. Sepsis in the newborn. *Indian J. Pediatr.* (2001) 68, 1143–1147.
4. Fleischmann-Struzek, C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet. Respir. Med.* (2018) 6, 223–230.
5. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021 Feb 1;21(1):49-60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769. PMID: 32956076.
6. Weiss S, Peters M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Feb;21(2):e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198. PMID: 32032273.
7. Mc Govern M, Giannoni E, Kuester H, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatric Research* (2020) 88:14 – 26. Doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x
8. Plano, L. The changing spectrum of neonatal infectious disease. *J Perinatol* (2010) 30, S16-S20. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/jp.2010.92>
9. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll B. Neonatal Infectious Diseases. Evaluation of Neonatal Sepsis. *Peaitr Clin N Am* 60 (2013) 367-389. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003>
10. Rosenfeld CR, Shafer G, Scheid LM, et al. Screening and Serial Neutrophil Counts Do Not Contribute to the Recognition or Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr* 2019; 205:105-11.e2. <https://doi.org10.1016/j.peds.2018.09.024>
11. Sola A, Mir R, Lemus L, et al. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neo Reviews* (2020); 21:e505. DOI: 10.1542/neo.21-8-e505.
12. Tsai, M. H. et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (2014) 33, e7–e13.
13. Şimşek DG, Ecevit A, Hatipoğlu N, et al. Neonatal Hyperglycemia, which threshold value, diagnostic approach and treatment?: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars.* 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S234-S238. Doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01821.
14. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: What to know, what to do. *Early Human Development.* 87S (2011) S19-S22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.01.005>.
15. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/frecuencia-cardiaca>

16. Yapıcıoğlu H, Özlü F, Sertdemir Y. Are vital signs indicative for bacteremia in newborns?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. (2015) 28:18, 2244-2249. DOI: 10.3109/14767058.2014.983896
17. Okascharoen C, Hui C, Carnier J, et al. External validation of bedside prediction score for diagnosis of late-onset neonatal sepsis. *J Perinatol* (2007) 27, 496-501. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/sj.jp.7211767>
18. México. Diario Oficial de la Federación. (1993). Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. *Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio*.
19. Mahieu LM, De Dooy JJ, Cossey VR, et al. Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates. *Crit Care Med*. (2002);30(7):1459–66.
20. Fairchild KD, O'Shea TM. Heart rate characteristics: physiomarkers for detection of late-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010 Sep;37(3):581-98. doi: 10.1016/j.clp.2010.06.002. PMID: 20813272; PMCID: PMC2933427.
21. Rosenberg RE, Ahmed AS, Saha SK, et al. Nosocomial sepsis risk score for preterm infants in low-resource settings. *J Trop Pediatr*. 2010 Apr;56(2):82-9. doi: 10.1093/tropej/fmp061. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622712; PMCID: PMC3115678.
22. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, et al. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr* 172, 501–508 (2013). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00431-012-1910-6>
23. Bekhof J, Kollen BJ, Kok JH, et al. Glucosuria as an early marker of late-onset sepsis in preterms: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2015 Sep 17;15:125. doi: 10.1186/s12887-015-0425-5. PMID: 26383242; PMCID: PMC4573674.
24. Omran A, Maarooof A, mohammad MH, et al. Salivary c-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *Jpediatr (Rio J)*.2018; 94: 82/7. Doi: 10.1016/j.jped.2017.03.006
25. Ozdemir SA, Ozer EA, Ilhan O, et al. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants?. *J Clin Lab Anal*. 2018 May;32(4):e22338. doi: 10.1002/jcla.22338. Epub 2017 Oct 21. PMID: 29055117; PMCID: PMC6817131.
26. Goldberg O, Amitai N, Chodick G, et al. Can we improve early identification of neonatal late-onset sepsis? A validated prediction model. *J Perinatol* 40, 1315–1322 (2020). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41372-020-0649-6>
27. Walker S, Cormier M, Elligsen M, et al. Development, evaluation and validation of a screening tool for late onset bacteremia in neonates- a pilot study. *BMC Pediatrics* (2019) 19: 253. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1633-1>
28. <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/neutrófilos>
29. Real Academia Española [RAE]. (2016). Definición. Edición Tricentenario. *Rae.es*.

30. Salis E, Reith D, Wheeler B, et al. Hyperglycaemic preterm neonates exhibit insulin resistance and low insulin production. *BMJ Paediatr Open*. 2017 Sep 5;1(1):e000160. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000160. PMID: 29637163.
31. Eichenwald, E. C., & Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics (2016). Apnea of Prematurity. *Pediatrics*, 137(1), 10.1542/peds.2015-3757.
32. www.scymed.com/es/smnxpb/pbxlc621_c.htm
33. Bromiker R, Elron E, Klinger G. Do Neonatal Infections Require a Positive Blood Culture?. *Am J Perinatol* 2020;37 (suppl S2): S18-S21.
34. Singh MP, Balegar VKK, Angiti RR. The practice of blood volume submitted for culture in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105:F600-F604.