

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE POSGRADOS

Estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico transversal comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de biomarcadores de sepsis neonatal

Inés Magdalena Escobar Imbaquingo

Fabrizio González-Andrade, MD, Ph.D.

Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Neonatología

Quito, 14 de enero de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico transversal comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de biomarcadores de sepsis neonatal.

Inés Magdalena Escobar Imbaquingo

Firmas

Fabricio González-Andrade, MD, Ph.D. en
Medicina y Genética

Director del Trabajo de Titulación

Fernando Esteban Aguinaga Romero
Dr. en Medicina-Especialista en Pediatría-
Clinical Fellowship in Neonatal-Perinatal
Medicine

Director del Programa de Neonatología

Luis Alfonso Eguiguren León
Dr. en Medicina y cirugía
Fellowship in Pediatric Intensive Care
Vice-Decano del Colegio de Ciencias de la
Salud

Hugo Burgos, Ing en Electrónica y Sistemas
de Control, Ph.D. en estudios mediáticos
Decano del Colegio de Posgrados

Quito, 14 de enero de 2019

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Inés Magdalena Escobar Imbaquingo

Código de estudiante:

00140429

C. I.:

0400983748

Lugar, Fecha

Quito, 14 de enero de 2019

DEDICATORIA

Mi inspiración mi madre, mi esposo, mis hijos Dylan, Joseane y Omara

AGRADECIMIENTOS

A mis guías y tutores de la USFQ de todas las rotaciones del MSP, de manera especial al Dr. Luis Eguiguren, y junto a él al Dr Gonzalo Mantilla, Dr. Fernando Aguinaga, por su dedicación y esmero en sacar adelante este programa. Al director de este proyecto Dr. Fabricio Gonzalez, al Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, a los Médicos/as Residentes y Licenciadas de Enfermería del Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Baca Ortiz mi más sincero agradecimiento.

RESUMEN

Contexto: El diagnóstico de sepsis neonatal se basa en parámetros clínicos y laboratorio, siendo el hemocultivo el estándar de oro. El uso de biomarcadores como procalcitonina y proteína C reactiva y complementarios tales como conteo de leucocitos podrían contribuir al diagnóstico temprano de la sepsis neonatal. **Propósito:** Comparar el uso de proteína C reactiva, procalcitonina, conteo de leucocitos y hemocultivo entre recién nacidos a término y pretérmino para la identificación de biomarcadores de sepsis neonatal. **Materiales y Métodos:** Estudio multicéntrico descriptivo transversal prospectivo de cohortes, desarrollado en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora. Se analizarán 204 casos de neonatos pretérmino y a término, con factores de riesgo y alta sospecha clínica de sepsis neonatal que sean admitidos en el periodo de septiembre a diciembre del 2018, y a quienes se evaluarán los complementarios diagnósticos al ingreso y a las 72 horas de admisión. Se tomarán variables demográficas, morbilidad, operativas y laboratorio. Se aplicará estadística descriptiva con medidas de tendencia central, e inferencial (Chi Cuadrado y Test U de Mann Whitney). Se diseñarán curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), estableciendo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo para los complementarios diagnósticos en relación al estándar de oro. **Resultados:** El conteo de leucocitos presenta una sensibilidad 29%-23%, especificidad 92%-92%, valor predictivo positivo 56%-50%, valor predictivo negativo 79%-78%, el conteo de neutrófilos presenta una sensibilidad de 24%-21%, especificidad 93%-93%, valor predictivo positivo de 52%-50%, valor predictivo negativo 78%-77%, conteo de plaquetas tiene una sensibilidad de 62-71%, 78-77%, 48-51%, 86-89%, cuantificación de PCR sensibilidad 87-79%, especificidad 63-73%, valor predictivo positivo 44-50%, valor predictivo negativo 93-91% y cuantificación de procalcitonina tiene un sensibilidad 73-54%, especificidad 61-84%, valor predictivo positivo 39-53%, valor predictivo negativo 87-84%. En todos los casos son cuantificación entre las 24 a 72 horas de vida.

Palabras clave: Procalcitonina, Proteína C Reactiva, Recuento de leucocitos, Cultivo de sangre, Sepsis Neonatal,

ABSTRACT

Background: The diagnosis of neonatal sepsis is based on clinical and laboratory parameters, blood culture being the gold standard. The use of biomarkers such as procalcitonin and C-reactive and complementary protein such as leukocyte count could contribute to the early diagnosis of neonatal sepsis. **Aim:** To compare the use of C-reactive protein, procalcitonin, leukocyte count and blood culture between term and preterm infants for the identification of biomarkers of neonatal sepsis. **Materials and Methods:** Prospective, cross-sectional multicenter descriptive study of cohorts, developed at the Baca Ortiz Pediatric Hospital and Gynecological Obstetric Hospital Isidro Ayora. 204 cases of preterm and term neonates will be analyzed, with risk factors and high clinical suspicion of neonatal sepsis that are admitted in the period from September to December 2018, and who will be evaluated the complementary diagnoses at admission and at 72 hours of admission. Demographic, morbidity, operative and laboratory variables will be taken. Descriptive statistics will be applied with measures of central tendency, and inferential (Chi Square and Test U of Mann Whitney). ROC curves (Receiver Operating Characteristic) will be designed, establishing sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value for complementary diagnoses in relation to the gold standard. **Results:** The leukocyte count has a sensitivity of 29% -23%, specificity 92% -92%, positive predictive value 56% -50%, negative predictive value 79% -78%, neutrophil count has a sensitivity of 24% -21%, specificity 93% -93%, positive predictive value of 52% -50%, negative predictive value 78% -77%, platelet count has a sensitivity of 62-71%, 78-77%, 48-51%, 86-89%, quantification of CRP sensitivity 87-79%, specificity 63-73%, positive predictive value 44-50%, negative predictive value 93-91% and quantification of procalcitonin has a sensitivity 73-54%, specificity 61-84%, positive predictive value 39-53%, negative predictive value 87-84%. In all cases they are quantification between 24 to 72 hours of life.

Key words: Procalcitonin, C-reactive protein, Leukocyte, Blood culture, Neonatal sepsis

Índice

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Pregunta clínica de investigación (PICO)	12
Hipótesis	13
REVISIÓN DE LA LITERATURA	14
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	25
Objetivos	25
Diseño de la investigación	26
Proceso de selección de la muestra	26
Definición del universo	26
Sujetos	26
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	26
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	27
Criterios de eliminación	27
Recolección, análisis y valoración de datos	27
Recolección de datos	27
Análisis y valoración de los datos	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	56
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS	60
Anexos	63
Anexo 1. Formulario de recolección de datos	63
Anexo 2. Formulario de consentimiento informado	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización muestral de la población en las cohortes de estudio.....	31
Tabla 2. Valoración de muestras independientes en relación a biomarcadores hematológicos/reactantes de fase aguda y sepsis	35
Tabla 3. Valores de los biomarcadores en pacientes con o sin sepsis en el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora y Hospital Pediátrico Baca Ortiz	37
Tabla 4. Validez y Fiabilidad de los Biomarcadores de Sepsis Neonatal en la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora y Hospital Pediátrico Baca Ortiz	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Gráfico 1. Curvas ROC de Leucocitos, contados a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	39
Gráfico 2. Curvas ROC de Leucocitos, contados a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	40
Gráfico 3. Curvas ROC de Neutrófilos, contados a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	41
Gráfico 4. Curvas ROC de Neutrófilos, contados a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	42
Gráfico 5. Curvas ROC de Plaquetas, contados a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	43
Gráfico 6. Curvas ROC de Plaquetas, contados a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	44
Gráfico 7. Curvas ROC de PCR, cuantificado a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	45
Gráfico 8. Curvas ROC de PCR, cuantificado a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	46
Gráfico 9. Curvas ROC de PCT, cuantificado a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	47
Gráfico 10. Curvas ROC de PCT, cuantificado a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal	48

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La incidencia y etiología de la sepsis de inicio temprano y tardío, es diverso en las distintas regiones, lo cual, sin duda significa un reto diagnóstico y obliga a la adaptación de un tratamiento antibiótico adaptado al contexto en el que se desarrolla la enfermedad.

Actualmente el diagnóstico de sepsis neonatal se lo hace mediante la combinación de la evaluación con criterios clínicos y parámetros de laboratorio, siendo en esta última instancia, el hemocultivo, el auxiliar diagnóstico estándar de oro para la confirmación de sepsis neonatal. Sin embargo, las amplias variantes de presentación clínica de la enfermedad y del tiempo requerido para la obtención de resultados de hemocultivo retrasan el establecimiento del diagnóstico certero de sepsis neonatal y ha permitido el uso de varios esquemas antibióticos con duraciones cada vez más extensas, lo que ha resultado en el desarrollo de resistencia bacteriana, por lo cual, se vuelve necesario definir alternativas diagnósticas que permitan reducir dicho tiempo.

El uso de biomarcadores -entendiéndose como tal a un indicador biológico que permite definir el estado del organismo en relación a una condición específica- podría reducir el tiempo de establecimiento de diagnóstico de sepsis neonatal, y por tanto, optimizar el direccionamiento terapéutico. La procalcitonina y proteína C reactiva son biomarcadores promisorios para el diagnóstico de sepsis neonatal, demostrándose incluso su utilidad clínica para el monitoreo efectivo del tratamiento. Del mismo modo el conteo de leucocitos permite establecer inicialmente un criterio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, cuya variación a negativo puede predecir también sepsis neonatal.

Aproximadamente, 89 casos de sepsis neonatal son tratados anualmente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz y al menos 73 casos del mismo diagnóstico en el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora, de los cuales, el 48.8% de casos presentaron hemocultivo positivo, mientras que una 30.5%

mostraron un hemocultivo incierto, siendo la diferencia tratada de forma empírica por sospecha clínica y de laboratorio, con una media de tiempo de diagnóstico de 5.4 días, lo cual, retrasa el diagnóstico eficaz de sepsis neonatal. En este contexto, establecer un punto de corte de biomarcadores como procalcitonina y proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal, puede reducir el tiempo de diagnóstico a 1 día y optimizar el inicio y seguimiento de tratamiento iniciado, con bajo costo operativo, y fácilmente reproducible en unidades similares.

Justificación

La cuantificación de biomarcadores tales como procalcitonina y proteína C reactiva, se utilizan como parte del proceso diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano y tardío en pacientes con criterios clínicos y factores de riesgo de dicha patología. Del mismo modo, la cuantificación de estos marcadores ayuda a la monitorización de la respuesta al tratamiento iniciado en neonatos con sepsis, así también se utiliza el conteo de leucocitos previo a la confirmación de diagnóstico por hemocultivo

El presente estudio busca comparar el uso de conteo de leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo en recién nacidos a término y pretérmino para identificar biomarcadores de sepsis neonatal

El conocimiento de los puntos de corte y utilidad diagnóstica de los biomarcadores procalcitonina y proteína C reactiva así como del conteo de leucocitos y su relación con el estándar de oro, permitiría reducir el tiempo de diagnóstico de sepsis neonatal, protocolizando su uso sistemático y dirigido en neonatos pretérmino y a término con riesgo de sepsis neonatal, disminuyendo así el riesgo de morbimortalidad y el uso de recursos diagnósticos, optimizando en general la calidad y seguridad de atención al paciente neonato.

La determinación de un perfil específico de validez diagnóstica de los biomarcadores para sepsis neonatal permitiría conocer la utilidad de estos auxiliares de

diagnóstico en relación a pacientes cuyos hemocultivos son inciertos o negativos, así también las áreas bajo la curva de dichos indicadores en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Al establecer puntos de corte para el diagnóstico de sepsis neonatal, en conjunto con la utilidad diagnóstica, optimiza la metodología de interpretación de exámenes complementarios y su correlación clínica en neonatos de riesgo de sepsis, permitiendo incluso la actualización de guías de práctica clínica en sepsis neonatal.

La cuantificación de biomarcadores tales como procalcitonina y proteína C reactiva, se utilizan como parte del proceso diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano y tardío en pacientes con criterios clínicos y factores de riesgo de dicha patología. Del mismo modo, la cuantificación de estos marcadores ayuda a la monitorización de la respuesta al tratamiento iniciado en neonatos con sepsis, así también se utiliza el conteo de leucocitos previo a la confirmación de diagnóstico por hemocultivo

Pregunta clínica de investigación (PICO)

P: Pacientes recién nacidos pretérmino y a término con factores de riesgo de sepsis neonatal ingresados a Neonatología del Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora

I: Cuantificación de proteína C reactiva, procalcitonina, biometría hemática al ingreso y a las 72 horas de estadía hospitalaria. Realización de hemocultivos al ingreso en pacientes con factores de riesgo y sospecha clínica de sepsis. Observaciones relacionadas a tratamiento o reducción de síntomas y signos clínicos de sepsis. Formulario de recolección de datos

C: Comparación de la cuantificación de proteína C reactiva, procalcitonina, conteo de leucocitos y resultados de hemocultivos en pacientes recién nacidos a término y pretérmino.

O: La procalcitonina muestra mayor utilidad para la valoración de sepsis neonatal en relación a proteína C reactiva, conteo de leucocitos, siendo eficaz tanto en recién nacidos a término y pretérmino, en relación al estándar de oro.

¿Es la procalcitonina superior a la proteína C reactiva y conteo de leucocitos para la valoración de sepsis neonatal en recién nacidos pretérmino frente a los recién nacidos a término con factores de riesgo y sepsis clínica ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Ginecológico-Obstétrico Isidro Ayora?

Hipótesis

La procalcitonina es superior a la proteína C reactiva y conteo de leucocitos como marcador para la valoración de sepsis neonatal en recién nacidos pretérmino frente a neonato a término ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Ginecológico-Obstétrico Isidro Ayora

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Epidemiología

La sepsis neonatal se mantiene como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos a término y pretérmino ingresado a Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, siendo los recién nacidos pretérmino con un peso menor a 1500 gramos, el grupo más sensible (1).

La incidencia de sepsis neonatal se estima en uno a cinco casos por cada 1000 nacidos vivos a nivel mundial, siendo este valor mayor en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal donde se estima 15 a 35 casos por cada 1000 nacidos vivos, con una mortalidad que oscila entre el 20 y 60% de los pacientes admitidos, lo que representa un aproximado de 420000 muertes anuales debido a sepsis neonatal (2)(3).

En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la sepsis en el periodo neonatal representa la sexta causa de morbilidad infantil y es la quinta causa de mortalidad en este grupo (2).

La sepsis neonatal se clasifica acorde a su tiempo de presentación en sepsis temprana (primeras 72 horas de vida) y sepsis tardía (síndrome presentado tras las 72 horas de vida), cuya incidencia es de 0.01 a 0.53 casos por cada 1000 nacidos vivos y una mortalidad del 30 al 60% en el caso de sepsis temprana (4).

La sepsis temprana, es comúnmente asociada a transmisión de tipo vertical debido a contaminación del líquido amniótico o durante el parto vaginal derivado de colonización bacteriana, en el tracto genital de la madre. La mayoría de las infecciones que dan lugar a sepsis neonatal temprana tiene como etiología al estreptococo del grupo B, *Escherichia coli* y estafilococos coagulasa negativos (4).

Los factores de riesgos asociados a la sepsis temprana, son: edad gestacional al nacimiento menor a 37 semanas, bajo peso al nacer, ruptura de membranas superior a 18

horas, corioamnionitis, fiebre materna intraparto y colonización por estreptococo del grupo B, siendo estos dos últimos los factores que con más frecuencia predicen la presentación de sepsis neonatal (4).

La sepsis de inicio tardío, generalmente se asocian a patógeno obtenidos en la comunidad o asociados a la atención en salud. Más del 70% de las sepsis de inicio tardío tiene como agentes etiológicos a bacterias gram positivas, de las cuales al menos el 48% de los casos se relacionan a estafilococo coagulasa negativos, mientras que el 52% se relacionan a la presencia de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa*, *Serratia marcescens* ó *Candida albicans*, que muestran además una elevada tasa de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo neonatal (5)

Los factores de riesgos asociados a la sepsis neonatal tardía, se encuentran: prematurez, presencia de displasia broncopulmonar, ductus arterioso, enterocolitis necrotizantes, procedimientos asociados a nutrición parenteral, accesos intravasculares, drenajes, y otros relacionados al transporte neonatal (5)

El escenario clínico de la sepsis neonatal no es específico, por lo que su evaluación clínica únicamente permite la sospecha del síndrome. Entre los signos encontrados en sepsis neonatal se encuentran: fiebre o hipotermia, letargia, dificultad para la alimentación, taquicardia, hipotensión, circulación distal deficiente, convulsiones, tensión en fontanelas, hepatomegalia, ictericia, piel marmórea, aspecto general tóxico, apneas, retracciones torácicas, trastornos de la coagulación. De los signos antes mencionados son los trastornos circulatorios, distérmicos y neurológicos los que marcan una sospecha inicial (2)(5)

Acorde al contexto clínico, la confirmación de la sepsis neonatal temprana o tardía se convierte en un reto en las unidades de cuidado intensivo neonatal, esto debido a que el examen estándar de oro (hemocultivo) tarda mucho tiempo para obtener un resultado y en algunos casos puede ser inconcluso (6).

Por tanto, se vuelve imperativo determinar otras herramientas diagnósticas que permitan confirmar de manera más temprana el diagnóstico de sepsis, entre estos se encuentran los biomarcadores los cuales deben ser altamente sensibles y específicos para confirmar el diagnóstico e incluso guiar la respuesta al tratamiento antibiótico (6)

La proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), son reactantes de fase aguda, que se han estudiado como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de sepsis neonatal. Los beneficios del uso de estos biomarcadores son sin duda la reducción del tiempo para el diagnóstico de sepsis neonatal de días a pocas horas. En cuanto a la utilidad clínica de la proteína C reactiva, se conoce que la medición entre las 48 a 72 horas del periodo post-natal tendría una sensibilidad aproximada de 77%, especificidad 74%, valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo del 70% con un valor de corte superior a 4 mg/dl (6).

En contraste, la procalcitonina medida entre las 6 a 24 horas, muestra una sensibilidad aproximada de 71%, especificidad 86%, valor predictivo positivo 91%, valor predictivo negativo 88% (6).

Es así, que el análisis de la factibilidad y utilidad diagnóstica de estos marcadores, se muestran promisorio para el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal en las unidades de cuidado intensivo.

Aspectos fisiológicos de la Proteína C Reactiva (PCR)

La proteína C reactiva es una estructura pentamérica y reactante de fase aguda, la cual, es producida por los hepatocitos cuya síntesis inicialmente esta mediada por citoquinas estimulantes interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumor alfa (TNF- α) (7)(8). Por tanto, su velocidad de síntesis está relacionada a la intensidad del proceso inflamatorio que se presente (9).

La vida media de la proteína C reactiva, es de 24 a 48 horas, alcanzando su elevación pico a las 10-12 horas, lo que en términos clínicos significa que es un indicador

temprano de inflamación o de cuadros de sepsis, aunque no del todo específico dada la variedad de condiciones que podrían alterar sus niveles plasmáticos (7)(8).

La proteína C reactiva, acorde a su estructura no puede atravesar la membrana placentaria, por lo que los niveles encontrados en cordón umbilical o sangre periférica son netamente producidos por el recién nacido (9).

En el caso de recién nacidos, los niveles de proteína C reactiva pueden verse incrementados en condiciones tales como: (7) (9)

- Síndrome de aspiración de meconio
- Hemólisis
- Transporte o ingreso tardío en el post-parto
- Lesión tisular
- Estados post-quirúrgicos
- Exposición temprana a glucocorticoides
- Diabetes gestacional
- Hipertensión arterial inducida por la gestación
- Adicción materna a drogas
- Fiebre materna durante la labor de parto
- Ruptura prematura de membranas superior a 18 horas
- Distrés fetal asociado a trauma obstétrico
- Labor de parto prolongada
- Asfixia neonatal o choque en el post-natal inmediato
- Administración de surfactante pulmonar
- Hemorragia intraventricular
- Neumotórax.

Aspectos fisiológicos de la Procalcitonina (PCT)

La procalcitonina es un propéptido hormonal generalmente inactivo de la calcitonina producida en las células C de la tiroides por acción del gen CALC-1 ubicado en

el cromosoma 11, tiene un peso molecular de 14.5 kDa y está conformada por 116 aminoácidos (10).

En su proceso bioquímico, se divide por acción enzimática en aminoprocaltionina (N-PCT o PAS-57) y la unión covalente CT-CT (calcitonina-calcitonina) carboxipéptido-I (CT-CCP-I), la cual, finalmente regresa a un complejo CCP-I y CT inmadura. Todos los precursores antes mencionados se elevan ante infecciones microbianas o estados inflamatorios, los cuales permiten predecir la severidad y el riesgo de mortalidad asociado a estados infecciosos (11).

La vida media de la procaltionina en recién nacidos se encuentra en un rango de 24 a 30 horas, con una rápida inducción de secreción con un pico máximo entre 3 a 4 horas en casos de infección, y un pico fisiológico entre las 18 a 30 horas de vida extrauterina, retornando a niveles normales siempre que no exista infección entre las 40-42 horas. En sujetos sanos, la procaltionina muestra niveles circulantes muy bajos (generalmente menor a 0.5 ng/mL) (10)(11).

La síntesis de procaltionina se ve altamente influenciada por estímulo de citoquinas como la interleucina 1 (IL-1) y principalmente por endotoxinas bacterianas, en específico lipopolisacáridos presentes en gram negativos (12)

Las concentraciones de procaltionina pueden verse incrementadas por las siguientes condiciones: (9) (12)

- Diabetes gestacional
- Preeclampsia
- Fallo hemodinámico materno y neonatal
- Apgar menor a 6 puntos en el primer minuto
- Asfixia neonatal
- Reanimación cardiopulmonar neonatal
- Distrés respiratorio
- Ventilación mecánica

Utilidad Diagnóstica de la Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva ha sido ampliamente estudiada en su utilidad diagnóstica para sepsis neonatal temprana y tardía, validando cada uno de los puntos de corte que permitan definir el valor donde la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y áreas bajo la curva sean las más altas posibles para su aplicación sistemática e interpretación en unidades de cuidados intensivo neonatal.

Meem. M., Modak. J., Morshed. M., Islam. M., Saha. S. (2011), ejecutaron una revisión sistemática de evidencia relacionada a la utilización de reactantes de fase aguda, citoquinas y antígenos de superficie celular para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal (13)

En la revisión, se incluyeron 65 artículos relevantes para la interpretación estadística, donde la proteína C reactiva se había utilizado en 365 pacientes neonatos a término y pretérmino como marcador para el diagnóstico temprano de sepsis. La proteína C reactiva tuvo un valor de corte promedio de 17 mg/L, valor en donde la sensibilidad y especificidad llega al 66% y 86% respectivamente (13)

En el 70% de evidencia revisada se obtuvo un valor de corte (cut-off) de 0.2 – 10 mg/L, cuyo rango de sensibilidad se mantuvo en un rango de 41-96% y especificidad del 72-100%. En el 15% de estudios el valor de corte osciló 11 – 30 mg/L, donde la sensibilidad se ubicó en un rango de 33-56% y la especificidad 74-96%. En el 15% restante de estudios analizados, el corte manejado fue de 31 – 95 mg/L, donde la sensibilidad se reportó entre 23-87% y la especificidad 48-98% (13). Por tanto, se concluye que a más altos los valores de corte la sensibilidad y especificidad del marcador disminuyen considerablemente.

Hedegaard. S., Kirsten. W., Hvas. AM. (2015), realizaron un revisión sistemática de la evidencia científica disponible referente a la utilización de reactantes de fase aguda para el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano y tardío. Se analizaron finalmente 77 artículos científicos donde se utilizó proteína C reactiva, procalcitonina y

amiloides A en recién nacidos pretérminos, 37 estudios correspondieron al análisis de proteína C reactiva.

La proteína C reactiva en la revisión tuvo un rango de valores de corte entre 4 a 15 mg/L, cuya sensibilidad y especificidad variaron en rangos entre 0.3-0.8 y 0.83-1.00 respectivamente, hecho que demostraba que la proteína C reactiva es más específica para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. Del mismo modo se encontró variación en los valores predictivos positivos y negativos, que se ubicaron en un rango de 0.77-1.00 y 0.73-0.98 respectivamente (14).

En relación a los puntos de corte derivados de la revisión se encontró que al punto de corte de 7 mg/L a las 0 horas del periodo postnatal se encontró una sensibilidad de 0.30, especificidad 0.98, valor predictivo positivo 0.78, valor predictivo negativo 0.83, mientras que a las 24 horas la sensibilidad fue de 0.91, especificidad 0.98, valor predictivo positivo 0.91, valor predictivo negativo 0.98 (14).

Para el valor de corte de 12 mg/L a las 0 horas del periodo postnatal se encontró una sensibilidad 0.6, especificidad 1.00, valor predictivo positivo 1.00, valor predictivo negativo 0.75, mientras que a las 24 horas, la sensibilidad fue de 0.80, especificidad 0.96, valor predictivo positivo 0.95, valor predictivo negativo 0.87 (14).

Acorde a los resultados descritos por la revisión de Hedegaard. S., Kirsten. W., Hvas. AM. (2015), se puede concluir que la sensibilidad de la proteína C reactiva mejora a las 24 horas del periodo postnatal, y es ampliamente específico en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal.

Tolga. H., et.al. (2016), realizaron un estudio con una muestra final de 227 recién nacidos ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El valor de proteína C reactiva promedio medido en recién nacidos sépticos (n=76) fue de 1.51 (DE 4.1) mg/dL en todos los grupos, el valor de proteína C reactiva en el grupo de sepsis temprana fue de 0.6 mg/dL (DE 1.0), y en el grupo de sepsis tardía el valor fue 3 mg/dL (DE 6.3) (15)

Acorde al estudio de Tolga. H., et. al. (2016), a un valor de corte superior a 0.16 mg/dL, medidos a las 4 y 19 horas postnatales en el grupo de sepsis probable, se obtuvo una sensibilidad del 75%, especificidad 76.3%, valor predictivo positivo 50.8%, valor predictivo negativo 91.9%, y área bajo la curva de 77.7%, mientras que en el grupo de sepsis confirmada la sensibilidad alcanzó el 71.8%, especificidad 76.3%, valor predictivo positivo 72.9%, valor predictivo negativo 72.5%, área bajo la curva de 77% (15)

Gilfillan. M., Bhandari. M., (2016) explican en su guía de práctica clínica la optimización del diagnóstico de sepsis neonatal cuando se combina el marcador CD 64 con la cuantificación de la proteína C reactiva. Inicialmente describen que la proteína C reactiva a un valor de corte de 10 mg/L, muestra la mayor sensibilidad y exactitud diagnóstica para sepsis neonatal alcanzando valores superiores al 90%, la cual, mejora aún más en mediciones seriales (16).

De acuerdo a la revisión sistemática realizada por Gilfillan. M., Bhandari. M., (2016) en relación a la utilidad diagnóstica entre la combinación del marcador de superficie CD 64 y la proteína C reactiva con valores de corte de 7060 anticuerpos PE/célula y 10 mg/L respectivamente y medidos de forma temprana se alcanzó una sensibilidad del 77%, especificidad 86%, valor predictivo negativo 73%, valor predictivo positivo 88%, en tanto que, al medirlo a las 24 horas la sensibilidad mejora al 94%, especificidad alcanza el 78%, el valor predictivo negativo es de 68% y el valor predictivo positivo mejora al 96%. Los valores de sensibilidad y especificidad parecen mejorar si el valor de corte de proteína C reactiva es de 12 mg/L, alcanzando valores del 97 y 89% respectivamente (16).

En esta revisión, también se determinó la eficacia diagnóstica de la combinación entre la citoquina interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva, tanto en sepsis temprana como sepsis tardía. Los valores de corte de IL-6 y proteína C reactiva en casos de sepsis temprana fue de 20-50 pg/L y de 10-13.49 mg/L respectivamente, encontrando una sensibilidad de 85-100%, especificidad de 62-75.7%, valor predictivo positivo 99% y valor predictivo negativo 49%. Los valores de corte en casos de sepsis tardía fue de 31 pg/dL para interleucina 6, y 12 mg/L para proteína C reactiva, encontrando una sensibilidad de

93%, especificidad 88-96%, valor predictivo positivo 86-95%, valor predictivo negativo 94-95%. (16)(17).

Acorde a los resultados se puede determinar que la proteína C reactiva es ampliamente específica siempre y cuando se mida en un periodo de 4 a 18 horas del cuadro sospechado, disminuyendo su eficacia diagnóstica conforme el tiempo de medición supera las 24 horas. La combinación de otros biomarcadores y la proteína C reactiva para mejorar discretamente los valores predictivos positivos y negativos, por tanto, este biomarcador podría ser útil para la determinación de cuadros de sepsis neonatal temprana y tardía, aunque aún son necesarios mayores estudios para su validación final.

Utilidad Diagnóstica de la Procalcitonina

La procalcitonina es un biomarcador considerado incluso en las guías de sepsis neonatal, capaz de predecir sepsis neonatal temprana, sin embargo, su uso rutinario se lo ha considerado pronóstico antes que diagnóstico, por tanto, los estudios relacionados a este marcador establecen su utilidad diagnóstica en relación al tiempo de medición y valor de corte.

Bustos. B., Araneda. H., (2012) realizaron un estudio prospectivo en 53 recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer, menores de 32 semanas evaluados por sepsis de inicio tardío a los cuales se cuantificaron los niveles de procalcitonina, proteína C reactiva y recuento de leucocitos. El valor promedio obtenido de proteína C reactiva en recién nacidos con sepsis tardía confirmada fue de 3 ng/mL (0.3-208), la cual, fue significativamente mayor al valor encontrado en recién nacidos sin sepsis que fue de 0.4 ng/dL (0.1-125) (18).

Acorde a los valores obtenidos se estableció un valor de corte para procalcitonina de 0.9 ng/mL, de la cual se obtuvo datos de precisión diagnóstica donde la sensibilidad fue 88% (69-97%), especificidad 72% (51-87%), valor predictivo positivo 73%, valor predictivo negativo 87%, razón de verosimilitud positiva 3, razón de verosimilitud negativa 0.2, y

área bajo la curva 0.83 (0.70-0.92) que fue en relación a proteína C reactiva estadísticamente significativa mayor, significando acorde a las conclusiones del estudio que la procalcitonina medida al momento de la presentación clínica tiene mayor utilidad en relación a proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía (18).

Abdollahi. A., Shoar. S., Nayyeri. F., Shariat. M., realizaron un estudio en 95 recién nacidos admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales con sospecha clínicas y por factores de riesgo de sepsis neonatal temprana, a quienes realizaron una cuantificación de procalcitonina, interleucina 6 y proteína C reactiva al ingreso, a las 12 y 24 horas tras la admisión a la unidad. El valor de procalcitonina obtenido en recién nacidos con sepsis confirmada a posterior con hemocultivo fue de 4.3 ng/mL (DE 0.82), y en aquellos con sepsis clínica de 1.84 (DE 0.72), mientras que al control en 12 horas el valor en el grupo de sepsis confirmada fue de 4.2 ng/mL (DE 2.5), y en el grupo sepsis clínica 3.14 ng/mL (DE 1.69) (19).

De acuerdo a los valores indicados, se determinaron puntos de corte de los cuales se determinó los valores de precisión diagnóstica, encontrando que a un valor de corte ≥ 1.7 ng/mL, se obtuvo un sensibilidad de 76.6%, especificidad 78.2%, valor predictivo positivo 93%, valor predictivo negativo 72%, en tanto que para el valor de corte ≥ 4.7 ng/mL se obtuvo una sensibilidad de 72%, especificidad 80.4%, valor predictivo positivo 76%, valor predictivo negativo 70%, que al igual que interleucina 6 y proteína C reactiva son equivalentes para el diagnóstico inicial de sepsis temprana (19).

González-Rangel. D., Camacho-Moreno. G., Quintero-Guevara. O., (2016), ejecutaron un estudio retrospectivo donde se analizaron 162 recién nacidos admitidos a la unidad de cuidado intensivo neonatal con diagnóstico de sepsis, a quienes se les cuantificó procalcitonina. Se determinó el estudio que hay mayor probabilidad de correlacionar el resultado de procalcitonina a un hemocultivo positivo cuando el valor es mayor a 2 ng/mL, cuya posibilidad es del 27.3%, resultados estadísticamente significativo (20).

Se obtuvieron las características operativas de procalcitonina para sepsis, para el valor de corte > 0.5 ng/mL se describió una sensibilidad de 76.9%, especificidad 46.2%, valor predictivo positivo 23.3%, valor predictivo negativo 90.4%, razón de verosimilitud positivo 1.43, razón de verosimilitud negativo 0.5, en tanto que para el valor de corte > 2 ng/mL la sensibilidad obtenida fue 53.8%, especificidad 69.6%, valor predictivo positivo 27.3%, valor predictivo negativo 87.7%, razón de verosimilitud positiva 1.77, razón de verosimilitud negativa 0.663. Valores que al compararse con la cuantificación de proteína C reactiva y neutrófilos absolutos demostraron de forma significativa que la procalcitonina es un biomarcador eficiente como predictor de sepsis comprobada en recién nacidos hospitalizados (20).

Es así, que la procalcitonina se muestra como un biomarcador eficaz y aparentemente más preciso en la predicción de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo establecido.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivos

Objetivo General

Comparar el uso de biometría hemática, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo en recién nacidos a término y pretérmino para la identificación de biomarcadores de sepsis neonatal en pacientes con factores de riesgo y sospecha de sepsis clínica ingresados al servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Ginecológico-Obstétrico Isidro Ayora

Objetivos Específicos

- a. Caracterizar los pacientes recién nacidos pretérmino y a término, ingresados al servicio de Neonatología con factores de riesgo y síndrome clínico para sepsis neonatal mediante la aplicación de un formulario de recolección de datos.
- b. Ejecutar cuantificaciones de procalcitonina, proteína C reactiva, biometría hemática y hemocultivos a recién nacidos pretérmino y a término con factores de riesgo y sospecha clínica de sepsis neonatal mediante método de electroquimioluminiscencia con validación externa, conteo automático y cultivo especializado.
- c. Comparar los resultados obtenidos al ingreso y a las 72 horas de estadía hospitalaria de los pacientes seleccionados, de cada uno de los test realizados.

Diseño de la investigación

Estudio multicéntrico descriptivo transversal prospectivo de cohortes

Proceso de selección de la muestra

Definición del universo

Acorde a los datos obtenidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, en el periodo enero a diciembre del 2017, se manejaron un total de 182 casos de sospecha de sepsis neonatal, en recién nacidos pretérmino y a término referidos a la casa de salud mediante Red de Salud Pública, y admitidos al servicio de Neonatología, algo similar ocurre en el Hospital Ginecológico Isidro Ayora se registraron al menos 184 casos de sospecha de sepsis neonatal en el 2016

Sujetos

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

1. Recién nacidos pretérmino y a término con uno o más factores de riesgo materno o neonatal de sepsis.
2. Recién nacidos pretérmino y a término con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
3. Recién nacidos pretérmino y a término con sospecha clínica de sepsis (letargia, taquipnea, bradicardia, taquicardia, fiebre o distermia, distensión abdominal, vómitos, reflejo de succión disminuido o con pobre tolerancia a la alimentación, hipotensión).
4. Recién nacidos pretérmino y a término con referencia externa con diagnóstico primario de sepsis neonatal.
5. Recién nacidos pretérmino y a término con referencia externa por motivos de falta de espacio físico o baja capacidad resolutive en la unidad de origen
6. Recién nacidos con malformaciones congénitas
7. Recién nacidos de madres adultas
8. Recién nacidos cuyo apoderado legal firme el consentimiento informado

Criterios de exclusión

1. Recién nacidos pretérmino o a término que presenten síndrome de aspiración de meconio.
2. Recién nacidos pretérmino o a término con presencia de asfixia neonatal.
3. Recién nacidos pretérmino y a término con diagnóstico de encefalopatía hipóxica isquémica.
4. Recién nacidos pretérmino y a término que hayan recibido reanimación cardiopulmonar por cualquier motivo.
5. Recién nacidos con infecciones del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes virus).
6. Recién nacidos post-término
7. Recién nacidos de madres adolescentes
8. Recién nacidos donde el apoderado legal no aprueba o consiente la participación en el estudio

Criterios de eliminación

1. Recién nacidos pretérmino o a término con sepsis, pero, que no se haya aceptado su participación al estudio por parte de su apoderado.
2. Pacientes recién nacidos con sepsis que hayan sido transferido a una unidad externa por falta de espacio físico.
3. Fallecimiento antes de la obtención de resultados de laboratorio

Recolección, análisis y valoración de datos**Recolección de datos**

Se recolectaron los datos derivados de la revisión de historias clínicas, de forma ordenada a través de un formulario diseñado con las variables consideradas para la investigación propuesta (Véase Anexo 1. Formulario de recolección de datos), la cual, se aplicará a cada uno de los casos ingresados acorde a los criterios de inclusión y lo realizará

el investigador, el cual numerará los formularios y anexará una copia de los resultados obtenidos en las analíticas de laboratorio.

Una vez recolectada la información en los formularios, se diseñó una base de datos en Microsoft Excel 2010, con escalas numéricas por cada una de las secciones que representarán las variables de forma operacional. Tras completar el ingreso de la información a la base de datos, se migrará la misma al software IBM SPSS Statistics 23.0, para el análisis estadístico.

Las hojas de cálculo y bases de datos serán protegidas con clave, a la cual tendrá acceso el investigador, además de un respaldo externo de la información.

Análisis y valoración de los datos

La estrategia utilizada para el análisis y valoración de datos será a través de estadística descriptiva e inferencial.

Las variables correspondientes a la cuantificación de procalcitonina, proteína C reactiva y conteo de leucocitos, plaquetas de ingreso y a las 72 horas, se agruparon acorde al punto de corte:

- Procalcitonina (Subgrupos): mayor a 2 ng/mL, menor a 2 ng/mL
- Proteína C Reactiva: mayor a 1.5 mg/dL, menor a 1.5 mg/dL
- Contaje de leucocitos: mayor a 5000 cel/uL, menor a 5000 cel/uL
- Conteo absoluto de neutrófilos: menor 1000 neu/uL, mayor a 1000 neu/uL
- Plaquetas: <100000 y >100000 plaquetas

Estadística descriptiva.-

Para las variables cuantitativas (edad gestacional, peso, conteo de leucocitos, conteo absoluto de neutrófilos, conteo de plaquetas, cuantificación de procalcitonina, proteína C reactiva, estancia hospitalaria) se aplicaron las siguientes medidas:

- Tendencia central: media
- Dispersión: desviación estándar, rango.

Para las variables cualitativas (género, etnia, procedencia, unidad de referencia, factores de riesgo, procedimientos invasivos, mortalidad, ejecución de hemocultivo, tipo de tratamiento realizado, esquema de tratamiento utilizado) se analizaron con:

- Frecuencia relativa y absolutas
- Porcentajes

En todos los casos se diseñaron tablas de contingencia para la expresión de los resultados de forma ordenada y sistemáticas caracterizando la muestra y los factores de morbimortalidad.

Estadística inferencial

Para las variables cuantitativas relativas a la cuantificación de procalcitonina y proteína C reactiva sobre el valor de corte y en relación con las variables cualitativas (hemocultivo, conteo de glóbulos blancos, conteo absoluto de neutrófilos, conteo de plaquetas, sepsis temprana y tardía) y aquellos con valores bajo el nivel de corte, así como a las variables enlistadas en el apartado anterior y las agrupaciones, se aplicaron las siguientes pruebas:

- Test de Chi Cuadrado Pearson, U de Mann Whitney: para comparación de grupos en las variables demográficas y de morbimortalidad
- Diseño de curvas ROC, y análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad para los valores de corte en cada uno de los grupos en relación a plaquetas, conteo de leucocitos, conteo absoluto de neutrófilos, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo

RESULTADOS

En la Tabla 1, se presentan las características sociodemográficas, microbiológicas, riesgo y de tratamiento de la población estudiada tanto en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, como el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora. En ambos centros, el género masculino predomina en la muestra. Ningún recién nacido estuvo menos de 3 días en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal en ambos centros, en tanto que, la estancia hospitalaria fue más extensa en el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (45.6% de los evaluado estuvieron hasta 20 días en hospitalización).

La mortalidad fue mayor en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz (4%) en relación al Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (1.4%), que marca una diferencia estadísticamente significativa.

Se evidencia mayor prevalencia de sepsis confirmada por hemocultivo en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz (35.1%) frente al 21.8% observado en el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora, sin embargo, se ha de considerar que la muestra es mayor en el segundo centro (n=147).

No se evidenciaron variaciones específicas en cuanto a la etnia o procedencia de los recién nacidos que puedan influir en los resultados finales de evaluación.

Los procedimientos invasivos de larga data como la intubación endotraqueal y la cateterización intravascular son los más frecuentes en ambas cohortes.

La prematurez es el factor de riesgo más relevante en ambas cohortes, dado el caso, que en la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora, la frecuencia acumulada de prematuros es del 52.4%, de la cual deriva además otras variables como retraso de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer.

La presencia de malformaciones congénitas fue mayor en la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz con 45.6%, siendo las cardiopatías las más frecuentes.

Las bacterias gram negativas fueron más frecuentes en la cohorte HPBO (Hospital Pediátrico Baca Ortiz) siendo *Klebsiella sp.*, la cepa predominante, incluso con producción de betalactamasas de espectro extendido. En contra parte, en la corte de HGOIA (Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora), predominaron principalmente las bacterias gram positivas, siendo la especie de *Staphylococcus epidermidis* la especie con mayor frecuencia de aislamiento.

En ambas cohortes se optó por un tratamiento curativo con antibióticos, antifúngicos y antivirales para el manejo de la condición del paciente, en tanto que, el manejo expectante fue aplicado en el 8.8% de pacientes en la cohorte HGOIA y en el 10.5% de HPBO.

La profilaxis con antifúngicos fue aplicado a recién nacidos menores de 1500 gramos y pacientes con sospecha de sepsis neonatal, siendo del 37.4% en la cohorte de HGOIA y del 28.1% en la cohorte de HPBO.

El tratamiento antibiótico empírico con Ampicilina-Gentamicina se aplicó en el 47.6% de pacientes de la cohorte de HGOIA y en el 22.8% en la cohorte de HPBO, en tanto que, el manejo de amplio espectro y dirigido por sensibilidad a los antimicrobianos con Meropenem-Vancomicina se aplicó en el 29.3% de pacientes en la cohorte de HGOIA y en el 29.8% en la cohorte de HPBO.

Los tratamientos de soporte más frecuentemente utilizados fueron los nutricionales, donde el uso de nutrición parenteral fue aplicado en el 53.1% de pacientes en la cohorte de HGOIA y 56.1% en la cohorte de HPBO. El uso de oxígeno suplementario como soporte y tratamiento adyuvante fue aplicado en el 23.1% de los pacientes en ventilación mecánica y ventilación no invasiva en la cohorte de HGOIA, en tanto que, esta acción se aplicó en el 17.5% en la cohorte de HPBO.

Tabla 1. Caracterización muestral de la población en las cohortes de estudio

Variable	Unidad Operativa	
	Hospital Isidro Ayora (HGOIA)	Hospital Baca Ortiz (HPBO)
	n(%)	n(%)
Sexo		
Masculino	80(54,4%)	39(68,4%)
Femenino	67(45,6%)	18(31,6%)
Etnia		
Afroamericano	1(0,7%)	1(1,8%)
Mestizo	146(99,3%)	55(96,5%)
Nativo Amerindio	0(0,0%)	1(1,8%)
Peso (gramos)		
< 1500	39(26,5%)	7(12,3%)
1501 a 2500	55(37,4%)	20(35,1%)
2501 a 3500	44(29,9%)	26(45,6%)
> 3500	9(6,1%)	4(7,0%)
Edad Gestacional (semanas)		
< 27.6	1(0,7%)	1(1,8%)
28 a 31.6	14(9,5%)	3(5,3%)
32 a 33.6	32(21,8%)	5(8,8%)
34 a 36.6	42(28,6%)	5(8,8%)
> 37	58(39,5%)	43(75,4%)
Región de Procedencia		
Costa	8(5,4%)	19(33,3%)
Sierra	139(94,6%)	38(66,7%)
Estancia Hospitalaria (días)		
< 3	0(0,0%)	0(0,0%)
3.1 - 10	83(56,5%)	25(43,9%)
10.1 - 20	44(29,9%)	26(45,6%)
> 20	20(13,6%)	6(10,5%)
Procedimientos Invasivos		
Intubación Endotraqueal	70(47,6%)	38(66,7%)
Catéteres Intravasculares	63(42,9%)	16(28,1%)
Nutrición Parenteral	9(6,1%)	3(5,3%)
Venopunción	5(3,4%)	0(0,0%)
Factores de Riesgo Neonatales		
Muy Prematuro	10(6,8%)	3(5,3%)
Prematuro Extremo	1(0,7%)	2(3,5%)
Prematuro Moderado	36(24,5%)	4(7,0%)
Prematuro Tardío	30(20,4%)	0(0,0%)
Malformaciones Congénias	22(15,0%)	26(45,6%)

Variable	Unidad Operativa	
	Hospital Isidro Ayora (HGOIA)	Hospital Baca Ortiz (HPBO)
	n(%)	n(%)
Apgar < 6	1(0,7%)	1(1,8%)
Parto Séptico	7(4,8%)	3(5,3%)
Ninguno	17(11,6%)	7(12,3%)
Bajo Peso al Nacer	14(9,5%)	3(5,3%)
Retraso Crecimiento Intrauterino	2(1,4%)	2(3,5%)
Simétrico		
Gemelar	0(0,0%)	1(1,8%)
Sufrimiento Fetal Agudo	7(4,8%)	5(8,8%)
Factores de Riesgo Maternos		
Coriamnionitis	34(23,1%)	2(3,5%)
Ruptura de Membranas > 18 horas	26(17,7%)	3(5,3%)
Fiebre Materna	3(2,0%)	0(0,0%)
Infección Genitourinaria al Parto	38(25,9%)	20(35,1%)
Oligohidramnios	3(2,0%)	2(3,5%)
Eclampsia/Preeclampsia	22(15,0%)	0(0,0%)
Ninguno	10(6,8%)	28(49,1%)
Madre Adolescente	5(3,4%)	1(1,8%)
Sospecha VIH - Sífilis	4(2,7%)	0(0,0%)
Enfermedades Metabólicas	2(1,4%)	1(1,8%)
Sepsis por Hemocultivo		
Positivo	32(21,8%)	20(35,1%)
Negativo	115(78,2%)	37(64,9%)
Gérmenes aislados en Hemocultivos		
Staphylococcus hominis	4(2,7%)	0(0,0%)
Klebsiella oxytoca	5(3,4%)	0(0,0%)
Staphylococcus epidermidis	12(8,2%)	0(0,0%)
Serratia marcescens	3(2,0%)	1(1,8%)
Escherichia coli	1(0,7%)	2(3,5%)
Enterobacter aerogenes	0(0,0%)	4(7,0%)
Klebsiella pneumoniae	2(1,4%)	7(12,3%)
Klebsiella pneumoniae (BLEE)	0(0,0%)	1(1,8%)
Staphylococcus aureus	0(0,0%)	1(1,8%)
Staphylococcus warneri	1(0,7%)	0(0,0%)
Staphylococcus haemolyticus	1(0,7%)	2(3,5%)
Enterobacter cloacae	0(0,0%)	1(1,8%)
Candida albicans	1(0,7%)	1(1,8%)
Pseudomona aureginosa	2(1,4%)	0(0,0%)
Sin Crecimiento	115(78,2%)	37(64,9%)
Tratamiento Curativo		

Variable	Unidad Operativa	
	Hospital Isidro Ayora (HGOIA)	Hospital Baca Ortiz (HPBO)
	n(%)	n(%)
Si	79(53,7%)	35(61,4%)
No	68(46,3%)	22(38,6%)
Administración de profilaxis antifúngica		
Si	55(37,4%)	16(28,1%)
No	92(62,6%)	41(71,9%)
Esquema de tratamiento		
Antibioticoterapia Empírico	1(0,7%)	0(0,0%)
Ampicilina + Gentamicina	70(47,6%)	13(22,8%)
Meropemen + Vancomicina	43(29,3%)	17(29,8%)
Ceftazidima	8(5,4%)	1(1,8%)
Ampicilina + Ceftriaxona	0(0,0%)	3(5,3%)
Manejo Expectante	13(8,8%)	6(10,5%)
Ampicilina + Sulbactam	1(0,7%)	9(15,8%)
Piperacilina + Tazobactam	5(3,4%)	1(1,8%)
Amikacina + Metronidazol	0(0,0%)	3(5,3%)
Oxacilina + Ceftriaxona	2(1,4%)	2(3,5%)
Penicilina	2(1,4%)	0(0,0%)
Antivirales	1(0,7%)	0(0,0%)
Antifúngicos	1(0,7%)	2(3,5%)
Tratamiento de Soporte		
Uso de vasoactivos	1(0,7%)	0(0,0%)
Nutrición Enteral	34(23,1%)	12(21,1%)
Nutrición Parenteral	78(53,1%)	32(56,1%)
Anticonvulsivantes	0(0,0%)	3(5,3%)
Oxigenoterapia	34(23,1%)	10(17,5%)

En la Tabla 2, se muestran los resultados de la suma de rangos entre los biomarcadores hematológicos y de reactivos de fase aguda en relación a la presencia de sepsis confirmada por hemocultivo misma que actuó como variable de agrupación para las dos cohortes. En el análisis, se encontró que el test de U Mann Whitney para leucocitos cuantificados a las 24 horas bajo el punto de corte es de 3913 con $p=0.915$, que indica no existir mayor variación de este parámetro entre pacientes con o sin sepsis en las primeras 24 horas, hecho similar ocurre con la cuantificación de leucocitos a las 72 horas, donde el

test arroja un valor de 3271 con $p=0.064$ indicando así ausencia de variación en ambos grupos.

En cuanto al conteaje de neutrófilos totales a las 24 y 72 horas, se encontraron test de U Mann Whitney de 3750.50, 2977 con $p=0.583$ y 0.008 respectivamente. En este caso, se evidencia que hay una variación significativa del conteo absoluto de neutrófilos a las 72 horas de cuantificación cuando hay sepsis neonatal confirmada, hecho que no ocurre en las primeras 24 horas. En tanto que, el conteaje de plaquetas bajo del punto de corte muestra variaciones significativas ante la presencia de sepsis en el recién nacido tanto a las 24 como 72 horas de cuantificación.

La cuantificación de Proteína C Reactiva (PCR) a las 24 y 72 horas muestra una variación notable ante la presencia de sepsis neonatal, obteniendo una U Mann Whitney de 1382 y 1323.50 con $p=0.001$ en ambos casos, por tanto, este marcador varía considerablemente cuando existe sepsis en el recién nacido.

Del mismo modo, la cuantificación de Procalcitonina (PCT) muestra variaciones significativas en pacientes con sepsis tanto a las 24 horas como a las 72 horas de su determinación, con U de Mann Whitney 2295.50 y 1766 respectivamente, con $p=0.001$ en ambos casos.

Tabla 2. Valoración de muestras independientes en relación a biomarcadores hematológicos/reactantes de fase aguda y sepsis

Biomarcador	Sepsis por Hemocultivo	N(%)	Rangos		U de Mann Whitney	p
			Rango promedio	Suma de rangos		
Leucocitos \leq 5000 células/mm ³ (24 horas)	Positivo	52(25.49)	103.25	5369.00	3913.00	0.915
	Negativo	152(74.1)	102.24	15541.00		
Leucocitos \leq 5000 células/mm ³ (72 horas)	Positivo	52(25.49)	115.60	6011.00	3271.00	0.064
	Negativo	152(74.1)	98.02	14899.00		
Neutrófilos \leq 1000	Positivo	52(25.49)	106.38	5531.50	3750.50	0.583

células/mm ³ (24 horas)	Negativo	152(74.1)	101.17	15378.50		
Neutrófilos =< 1000 células/mm ³ (72 horas)	Positivo	52(25.49)	121.25	6305.00	2977.00	0.008
	Negativo	152(74.1)	96.09	14605.00		
Plaquetas =< 150000 células/mm ³ (24 horas)	Positivo	52(25.49)	71.83	3735.00	2357.00	0.01
	Negativo	152(74.1)	112.99	17175.00		
Plaquetas =< 150000 células/mm ³ (72 horas)	Positivo	52(25.49)	67.47	3508.50	2130.50	0.01
	Negativo	152(74.1)	114.48	17401.50		
Cuantificación de PCR (24 horas)	Positivo	52(25.49)	151.92	7900.00	1382.00	0.001
	Negativo	152(74.1)	85.59	13010.00		
Cuantificación de PCR (72 horas)	Positivo	52(25.49)	153.05	7958.50	1323.50	0.001
	Negativo	152(74.1)	85.21	12951.50		
Cuantificación de PCT (24 horas)	Positivo	52(25.49)	134.36	6986.50	2295.50	0.001
	Negativo	152(74.1)	91.60	13923.50		
Cuantificación de PCT (72 horas)	Positivo	52(25.49)	144.54	7516.00	1766.00	0.001
	Negativo	152(74.1)	88.12	13394.00		

En la Tabla 3, se muestra la distribución estadística de los biomarcadores tanto de la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz (HPBO) y del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora, en relación a la presencia o no de sepsis confirmada por hemocultivo.

En el Hospital Pediátrico Baca Ortíz, la media de leucocitos a las 24 y 72 horas cuando hay presencia de sepsis neonatal es de 12718 (Rango: 29100 – 2819) y 15304.3 (Rango: 14927.9 a 473000) sin evidenciar cambios o variaciones significativas cuando se lo relaciona a los obtenidos en pacientes sin presencia de sepsis. El conteo de neutrófilos varía cuando hay o no sepsis, en este caso la cuantificación de neutrófilos totales en las primeras 24 horas fue de 7824.1 en pacientes con sepsis y de 3679.2 en pacientes negativos para sepsis.

En cuanto, al conteo de plaquetas, hay mayor variación de resultados a las 72 horas entre pacientes con sepsis y sin presencia de sepsis, alcanzando medias de 106378.0 y 183550.7 respectivamente, siendo la primera media por debajo del punto de corte establecido.

La cuantificación de Proteína C Reactiva difiere notablemente en pacientes con sepsis, encontrando una media a las 24 horas de 20.03 mg/dL (DE: 13.91) y de 10.57

mg/dL (DE: 7.69) a las 72 horas, en contraste con las medias encontradas en pacientes sin sepsis que fueron de 1.80 y 1.53 mg/dL respectivamente. Asimismo, ocurre con Procalcitonina, cuyas medias son 20.32 ng/mL y 7.16 ng/mL a las 24 y 72 horas en pacientes con sepsis neonatal.

En el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora, en relación al conteo de leucocitos en las primeras 24 y 72 horas, no se evidencian grandes diferencias entre los pacientes con sepsis y sin sepsis, obteniendo medias de 13570.4, 12635.5, 13787 y 11028.1 células/mm³ en cada uno de los grupos respectivamente. El conteo de neutrófilos es equiparable entre ambos grupos tanto a las 24 horas y 72 horas acorde a las medias descritas. En el conteo de plaquetas en el grupo de sepsis, la media no es menor al punto de corte, y no se diferencia de forma significativa en el grupo de pacientes sin sepsis.

Hay diferencia significativa entre las cuantificaciones de Proteínas C Reactiva (PCR) en el grupo de sepsis en esta cohorte, con una media de 30.47 mg/dL y 22.42 mg/dL en las primeras 24 y 72 horas, en relación, a las obtenidas en el grupo de pacientes con sepsis negativa donde el valor medio es 17.70 y 4.376 mg/dL respectivamente. Similar hallazgo, se advierte en la cuantificación de Procalcitonina donde se obtuvieron medias en paciente con sepsis de 17.79 ng/mL y 9.415 ng/mL a las 24 y 72 horas de cuantificación, en contraste con lo obtenido en el grupo de casos negativos donde la media fue de 7.69 ng/mL y 1.646 ng/mL respectivamente.

Tabla 3. Valores de los biomarcadores en pacientes con o sin sepsis en el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora y Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Biomarcador	Sepsis por Hemocultivo							
	Positivo				Negativo			
	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo
Cohorte: Hospital Pediátrico Baca Ortiz								
Leucocitos (24 horas)	12718.0	9974.0	29100.0	2819.0	12370.1	5988.5	27200.0	4661.0
Leucocitos (72 horas)	15304.3	14927.9	47300.0	2400.0	12730.7	5357.7	27800.0	5000.0

Neutrófilos (24 horas)	7824.1	7849.2	22990.0	972.0	6381.5	3679.2	15000.0	1000.0
Neutrófilos (72 horas)	7966.8	10193.3	29450.0	974.0	5949.7	4439.1	19570.0	982.0
Plaquetas (24 horas)	120099.7	104092.4	349000.0	17000.0	334333.3	203662.8	889000.0	85000.0
Plaquetas (72 horas)	106378.0	74745.6	249000.0	6000.0	297000.0	183550.7	601000.0	61000.0
PCR (24 horas)	20.03	13.91	40.60	.42	1.27	1.80	5.24	.01
PCR (72 horas)	10.57	7.69	23.00	.30	1.12	1.53	5.01	.08
PCT (24 horas)	20.32	31.97	105.70	.41	3.12	5.33	20.50	.11
PCT (72 horas)	7.14	12.89	45.17	.11	1.87	3.07	9.09	.09
Cohorte: Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora								
Leucocitos (24 horas)	13570.38	10065.54	47100.00	2819.00	13787.88	7383.15	63900.00	2819.00
Leucocitos (72 horas)	12635.50	7389.47	29500.00	2070.00	11928.10	5657.69	40200.00	3918.00
Neutrófilos (24 horas)	7907.23	6678.80	26520.00	445.00	7497.40	4476.20	21870.00	921.00
Neutrófilos (72 horas)	7120.38	6016.40	26594.00	100.00	7021.32	16954.44	195660.00	932.00
Plaquetas (24 horas)	154332.38	140829.83	739000.00	6000.00	223597.74	128634.29	826000.00	9900.00
Plaquetas (72 horas)	162181.13	181645.22	967000.00	1000.00	253526.20	135082.29	693000.00	31000.00
PCR (24 horas)	30.47	40.81	163.81	.10	5.31	17.70	168.00	.01
PCR (72 horas)	22.42	37.04	145.00	.07	2.16	4.38	27.53	.01
PCT (24 horas)	17.79	24.51	100.00	.22	7.69	16.09	85.21	.06
PCT (72 horas)	9.41	16.35	61.97	.20	1.65	6.18	66.81	.02

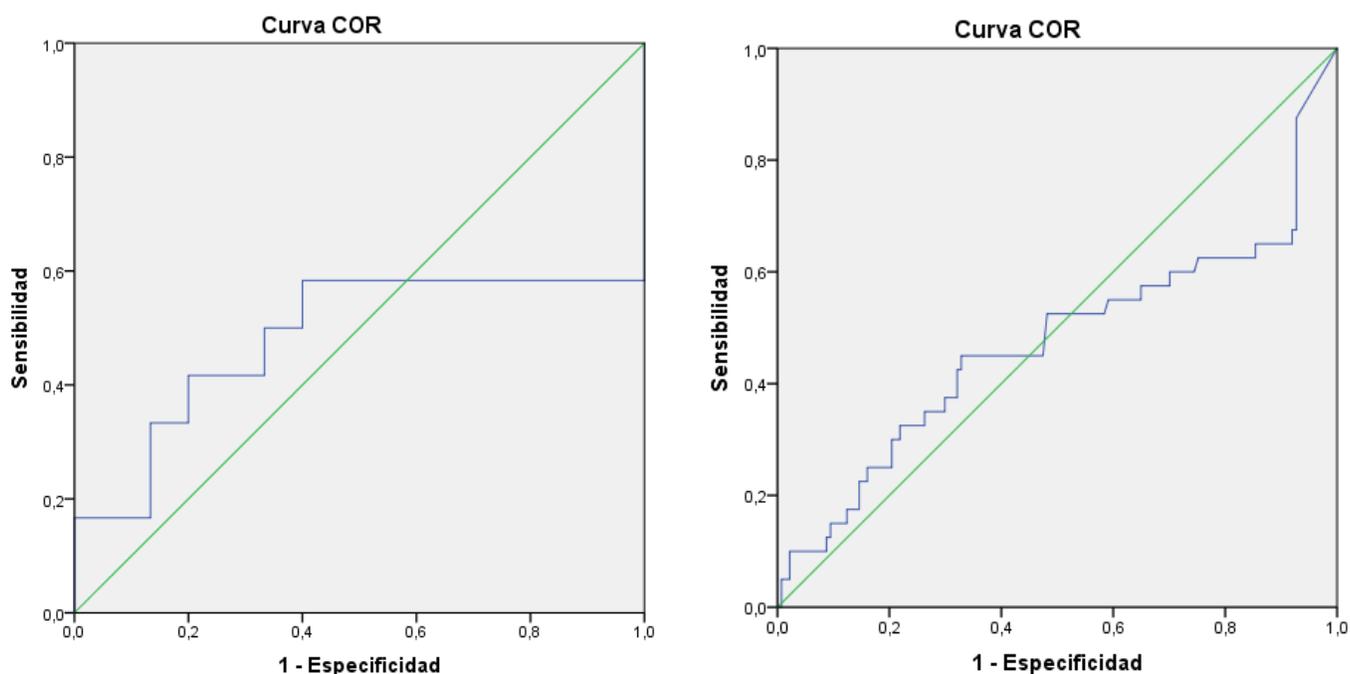
En el Gráfico 1, se exponen las curvas ROC obtenidas en las cohortes del Hospital Pediátrico Baca Ortiz (izquierda) y Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (derecha), que busca determinar la influencia de falsos positivos en el conteo temprano (24 horas) de leucocitos.

En la cohorte de HPBO, el área bajo la curva (AUC) es de 0.483, con un error estándar de 0.129 y significancia de 0.884, lo que indica que conforme aumenta la sensibilidad del biomarcador también ocurre con la presencia de falsos positivos. Los

puntos de corte obtenidos, muestra una amplia cantidad de falsos positivos a partir del corte de 9295 células/mm³, el mejor punto de corte obtenido es 12850 células/mm³, cuya sensibilidad es del 50% y su porcentaje de falsos positivos es 33%.

En la cohorte de HGOIA, el área bajo la curva (AUC) es de 0.472, con un error estándar de 0.060 y significancia de 0.595, que al igual que la cohorte antes mencionada indica que conforme la sensibilidad del biomarcador aumenta, también lo hace el porcentaje de falsos positivos. Los puntos de corte obtenidos en la curva, determinan que un valor de 12570 células/mm³, hay una sensibilidad del 52.5% y un porcentaje de falsos positivos del 48%.

Gráfico 1. Curvas ROC de Leucocitos, contados a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

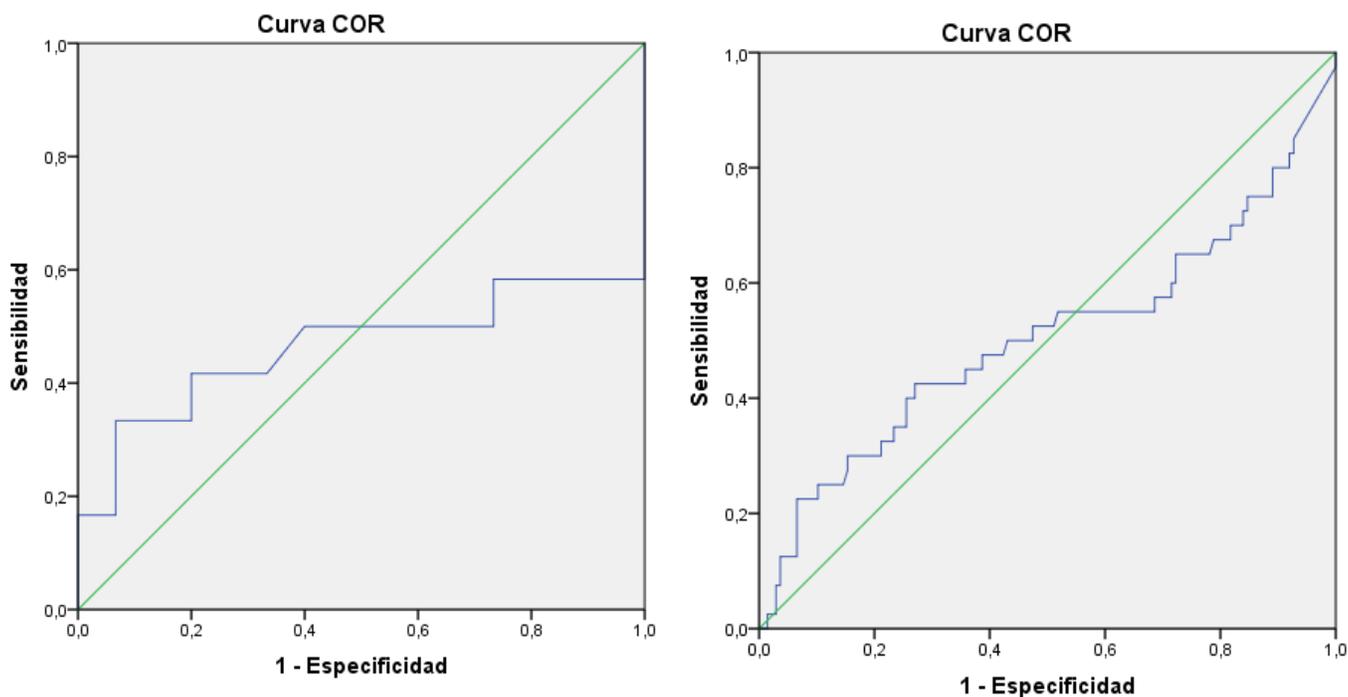


En el Gráfico 2, se observan las curvas ROC para el conteo de leucocitos tras 72 horas de ingreso en las cohortes de Hospital Pediátrico Baca Ortiz (izquierda) y Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (derecha). En el caso de la cohorte de HPBO, el área bajo la curva es 0.464, con un error estándar de 0.130 con significación de 0.751, que muestra que conforme aumenta la

sensibilidad del biomarcador, también lo hace el porcentaje de falsos positivos a los diversos puntos de corte. El mejor punto de corte obtenido en dicha cohorte es de 12665 células/mm³, cuya sensibilidad es de 50% y falsos positivos de 40%.

En la cohorte de HGOIA, el área bajo la curva es de 0.505, con error estándar de 0.060, y significancia de 0.916, que consecuentemente indica la influencia de los falsos positivos en el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado 12715 células/mm³ con una sensibilidad del 42.5% y porcentaje de falsos positivos 33%.

Gráfico 2. Curvas ROC de Leucocitos, contados a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

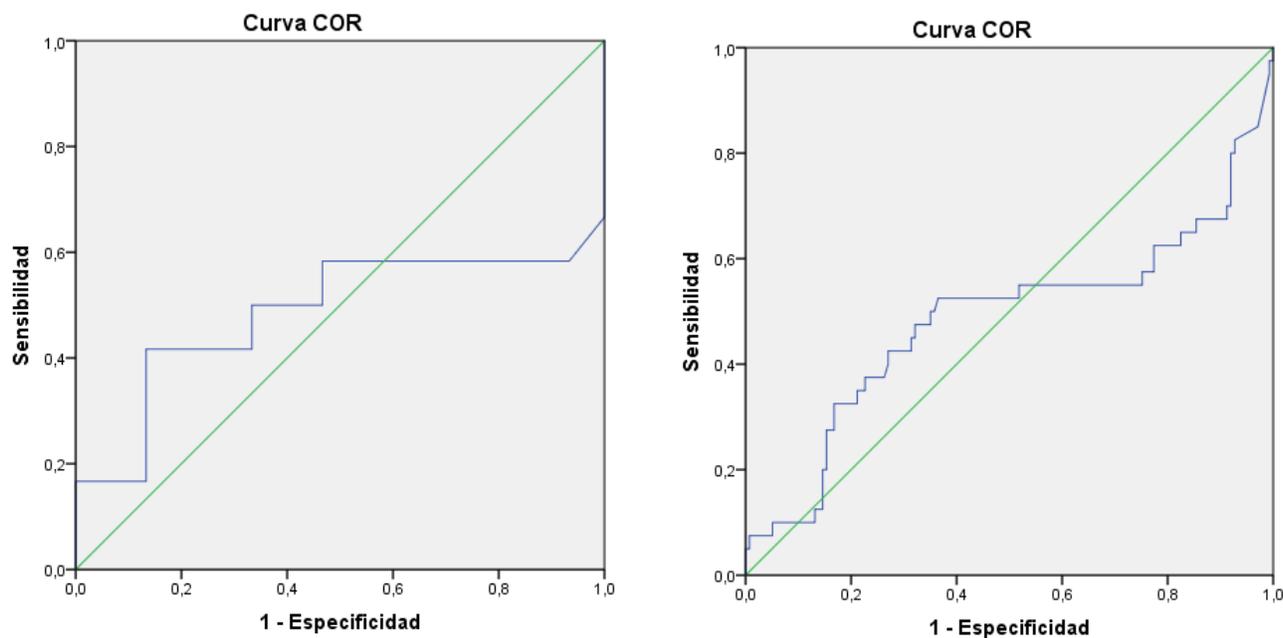


En el Gráfico 3, se presentan las curvas ROC correspondientes al conteo absoluto de neutrófilos en las primeras 24 horas de admisión hospitalaria. En la cohorte del HPBO (izquierda) se estimó un área bajo la curva (AUC) de 0.486, con un error estándar de 0.129, y significancia de 0.903, donde evidentemente existe amplia influencia de los falsos

positivos en este biomarcador. El mejor punto de corte encontrado 5665 células/mm³ cuya sensibilidad oscila en el 59% y el porcentaje de falsos positivos es de 46%.

En la cohorte de HGOIA (derecha), se determinó un área bajo de la curva de 0.484, con error estándar de 0.061 y significancia de 0.763, mostrando amplia influencia de los falsos positivos. El mejor punto de corte encontrado en esta curva fue 8035 células/mm³ con sensibilidad de 53% y falsos positivos de 38%.

Gráfico 3. Curvas ROC de Neutrófilos, contados a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

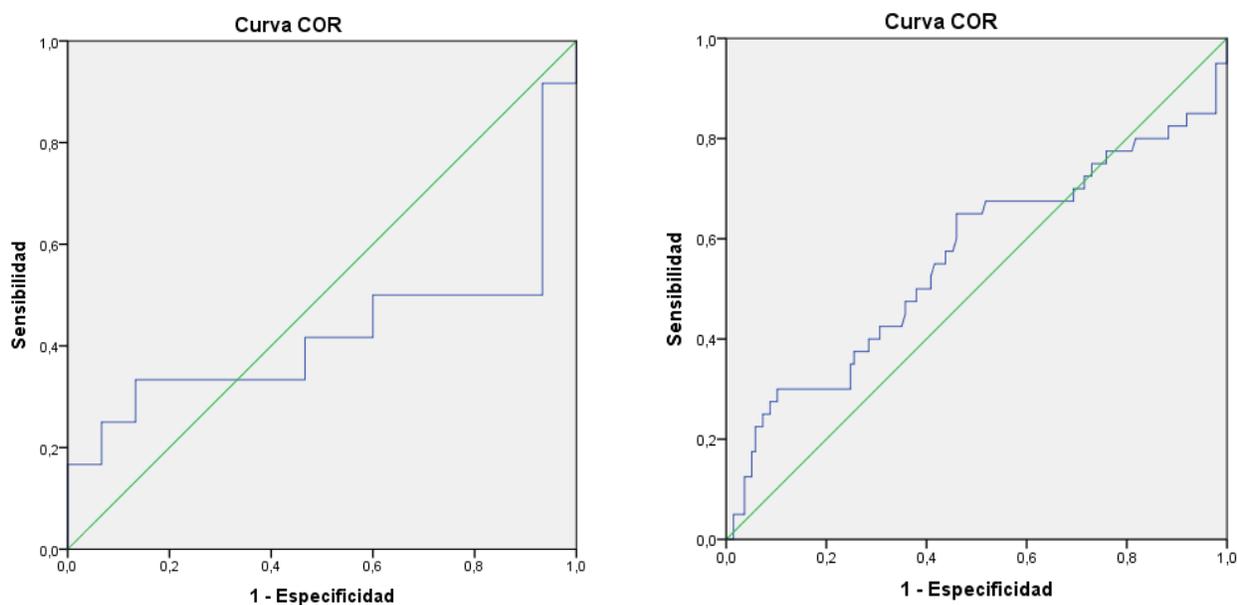


En el Gráfico 4, se muestran las curvas ROC para el conteo absoluto de neutrófilos tras 72 horas de ingreso hospitalario. En la cohorte de HPBO (izquierda) se tiene un área bajo la curva (AUC) de 0.422, con error estándar de 0.125 y significancia de 0.495, demostrando por tanto una influencia media de los falsos positivos en el rendimiento del

biomarcador. El mejor punto de corte encontrado es 4516 células/mm³ con sensibilidad de 55% y falsos positivos del 33%.

En la cohorte de HGOIA (derecha), se determinó un área bajo la curva (AUC) de 0.559, con un error estándar de 0.58 y significancia de 0.255, por lo que muestra moderada influencia de los falsos positivos en el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue 4918 células/mm³ con sensibilidad de 62% y falsos positivos de 34%.

Gráfico 4. Curvas ROC de Neutrófilos, contados a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

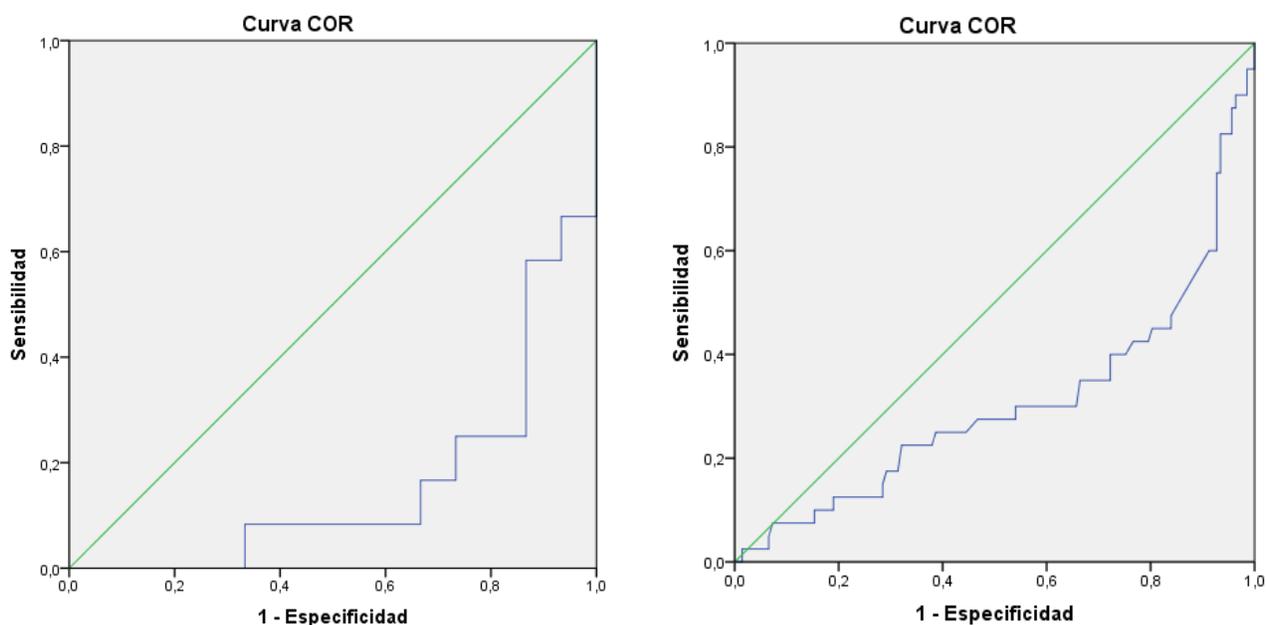


En el Gráfico 5, se muestran las curvas ROC para el conteo de plaquetas de forma temprana, en las cohortes HPBO (izquierda) y HGOIA (derecha). En la cohorte de HPBO, se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.156, con error estándar de 0.077 y significancia

de 0.002, hecho que muestra que biomarcador sesga el resultado en verdaderos sanos, y por tanto, un marcador no confiable para la predicción de sepsis neonatal.

Un hecho similar ocurre en la cohorte de HGOIA, en donde se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.304, error estándar 0.053, significación de 0.001. Los cortes muestran cruces en puntos limítrofes, por lo que no se puede determinar un corte preciso, por lo que, la influencia de los falsos positivos es amplia en este biomarcador.

Gráfico 5. Curvas ROC de Plaquetas, contados a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

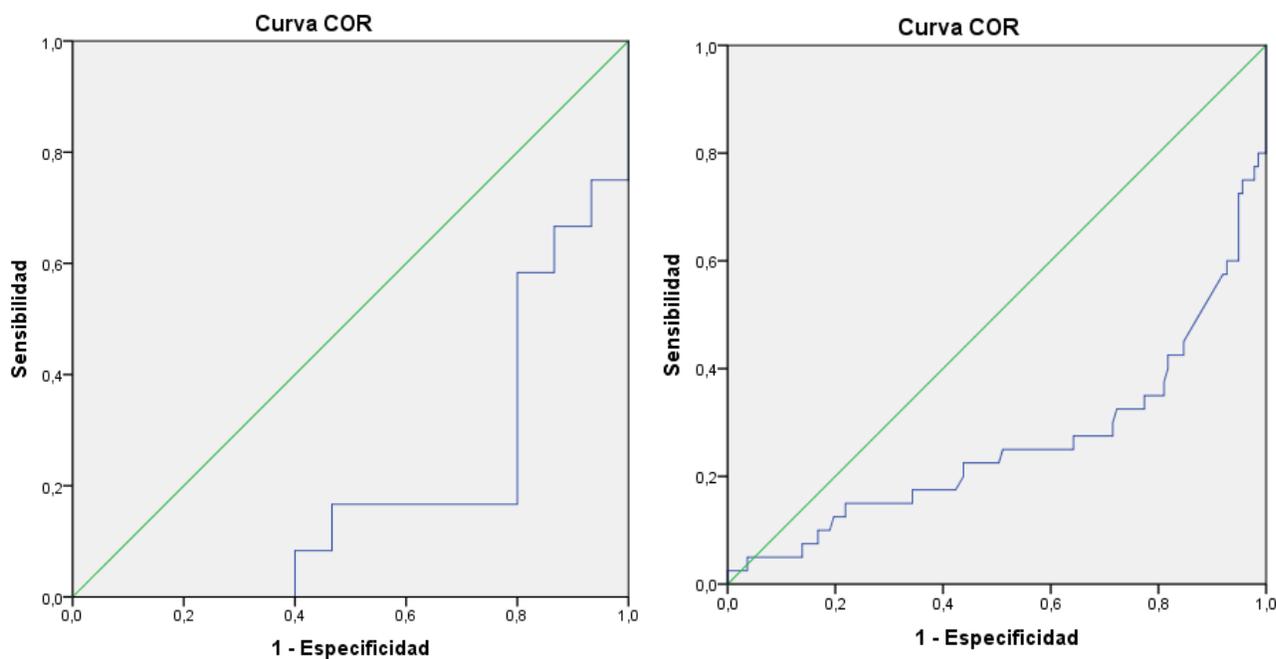


En el Gráfico 6, se evidencian las curvas ROC para el biomarcador de conteo de plaquetas a las 72 horas de admisión hospitalaria. En la cohorte de HPBO (izquierda) se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.194, error estándar 0.086, significación 0.007, lo

cual., asume la influencia sobre el rendimiento absoluto de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. No se determinaron puntos de corte relativos para establecer adecuada sensibilidad y bajo número de falsos positivos.

En la cohorte de HGOIA (derecha), se evidencia un área bajo la curva de 0.259, con error estándar de 0.051 y significación de 0.001, lo cual, limita la utilidad de este marcador dada la influencia de falsos positivos en su rendimiento final.

Gráfico 6. Curvas ROC de Plaquetas, contados a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

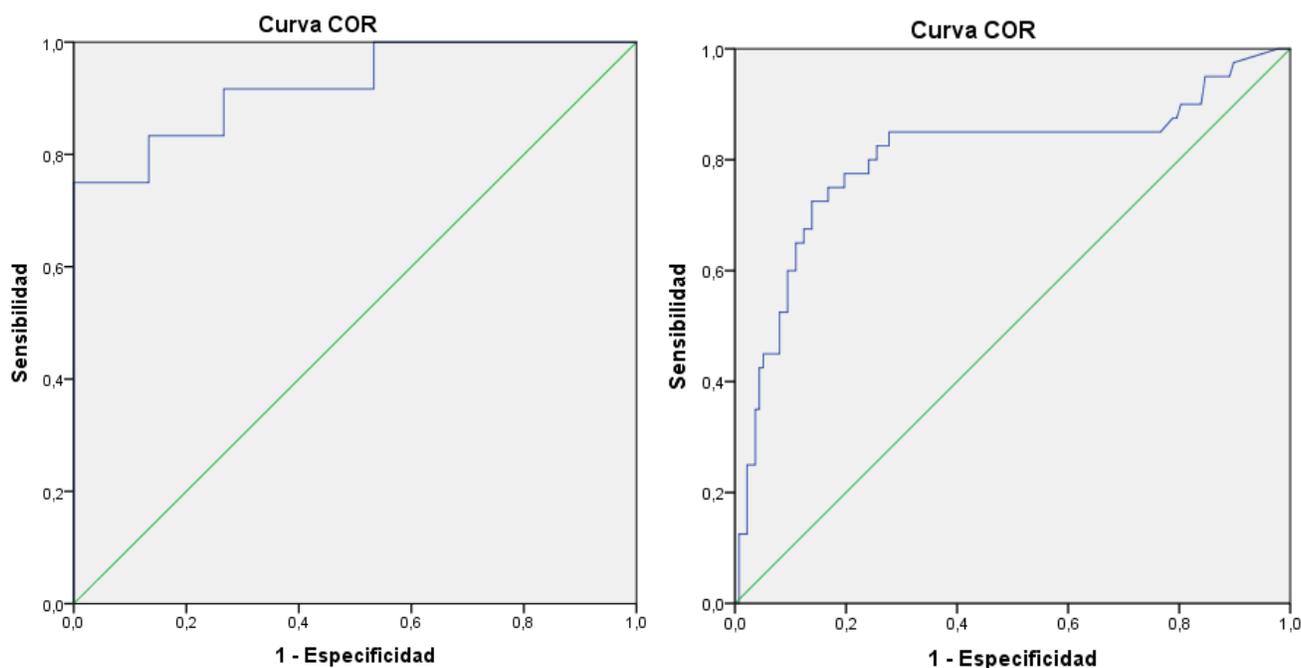


En el Gráfico 7, se exponen las curvas ROC derivadas de las cuantificaciones de Proteína C Reactiva (PCR) en las primeras 24 horas de admisión en las cohortes de HPBO

(izquierda) y HGOIA (derecha). En la cohorte de HGOIA, se determinó un área bajo la curva de 0.922, con error estándar de 0.053 y significancia asintótica de 0.001, en este caso se evidencia baja influencia de falsos positivos conforme aumenta la sensibilidad de la prueba. En esta cohorte, el mejor punto de corte observado fue de 3.07 mg/dL cuya sensibilidad es del 83.3% y falsos positivos del 13%.

En la cohorte de HGOIA, se evidencia un área bajo la curva de 0.804, con error estándar de 0.047 y significancia asintótica de 0.001, que significa baja influencia de falsos positivos conforme aumenta la sensibilidad del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado es de 2.43 mg/dL, con una sensibilidad de 83% y falsos positivos de 25%.

Gráfico 7. Curvas ROC de PCR, cuantificado a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

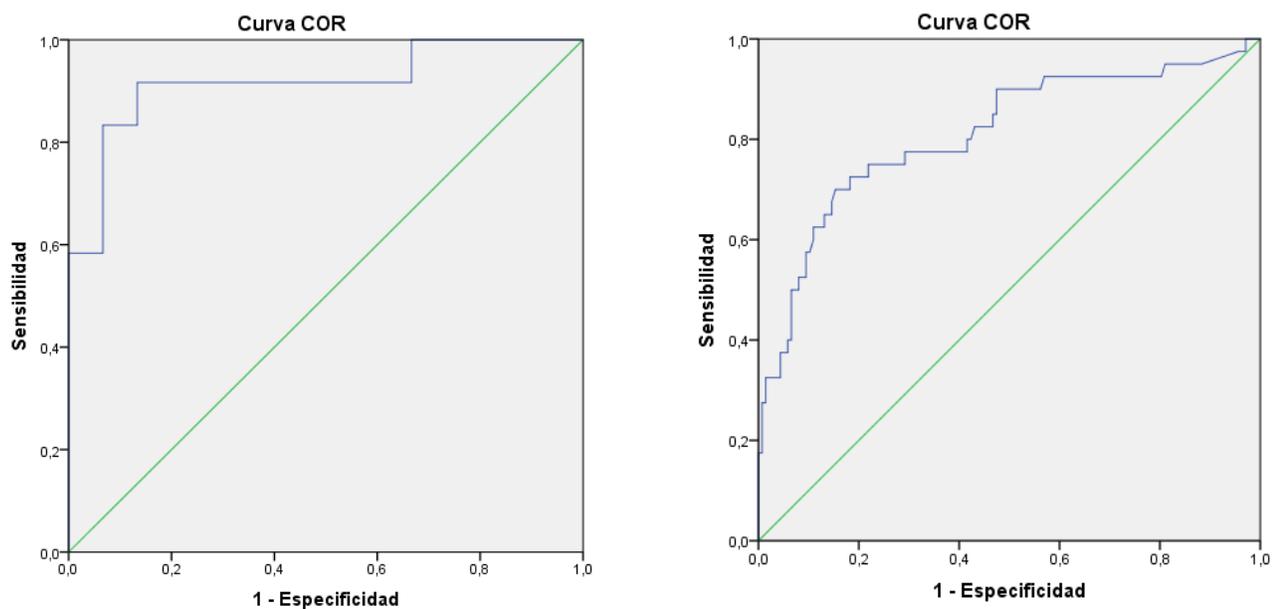


En el Gráfico 8, se muestran las curvas ROC referidas a la cuantificación de Proteína C Reactiva luego de 72 horas tras el ingreso hospitalario en la cohorte de HPBO (izquierda)

y HGOIA (derecha). En la cohorte de HPBO, se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.917, con error estándar de 0.060 y significancia asintótica de 0.001, que muestra baja influencia de falsos positivos conforme aumenta la sensibilidad del biomarcador. El mejor punto de corte observado es 4.25 mg/dL con una sensibilidad del 83.3% y falsos positivos del 6.7%.

En la cohorte de HGOIA, se determina un área bajo la curva (AUC) de 0.810, con error estándar de 0.43, con significación asintótica de 0.001, por lo que no se evidencia influencia de falsos positivos en el rendimiento de la prueba. El mejor punto de corte observado es de 1.51 mg/dL con sensibilidad de 75% y falsos positivos del 29%.

Gráfico 8. Curvas ROC de PCR, cuantificado a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal

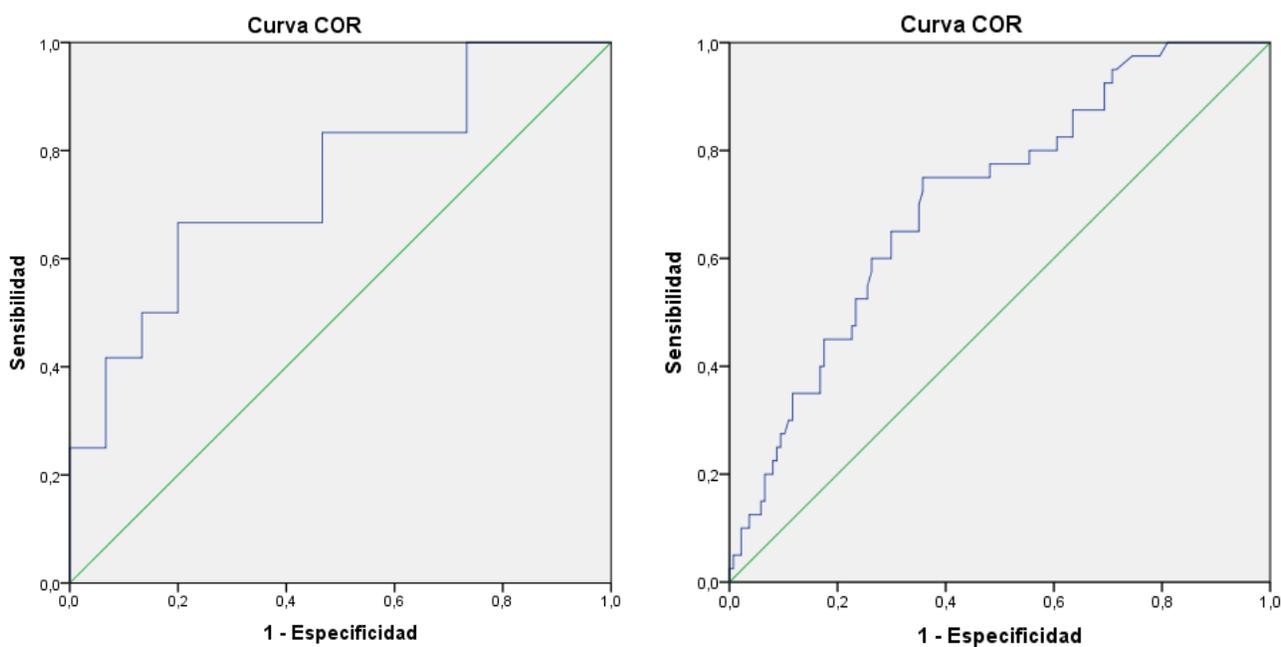


En el Gráfico 9, se muestran las curvas ROC correspondientes a la cuantificación de Procalcitonina en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario, en las cohortes HPBO

(izquierda) y HGOIA (derecha). En la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.744, un error estándar de 0.097 y significancia asintótica de 0.032, indicando que los falsos positivos tienen una influencia leve sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue de 2.66 ng/mL, con sensibilidad de 67% y falsos positivos del 20%.

En la cohorte de HGOIA, se evidencia un área bajo la curva (AUC) de 0.804, con error estándar de 0.047, y significancia de 0.001, que muestra poca influencia de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue de 2.48 ng/mL, con sensibilidad del 80% y falsos positivos del 24%.

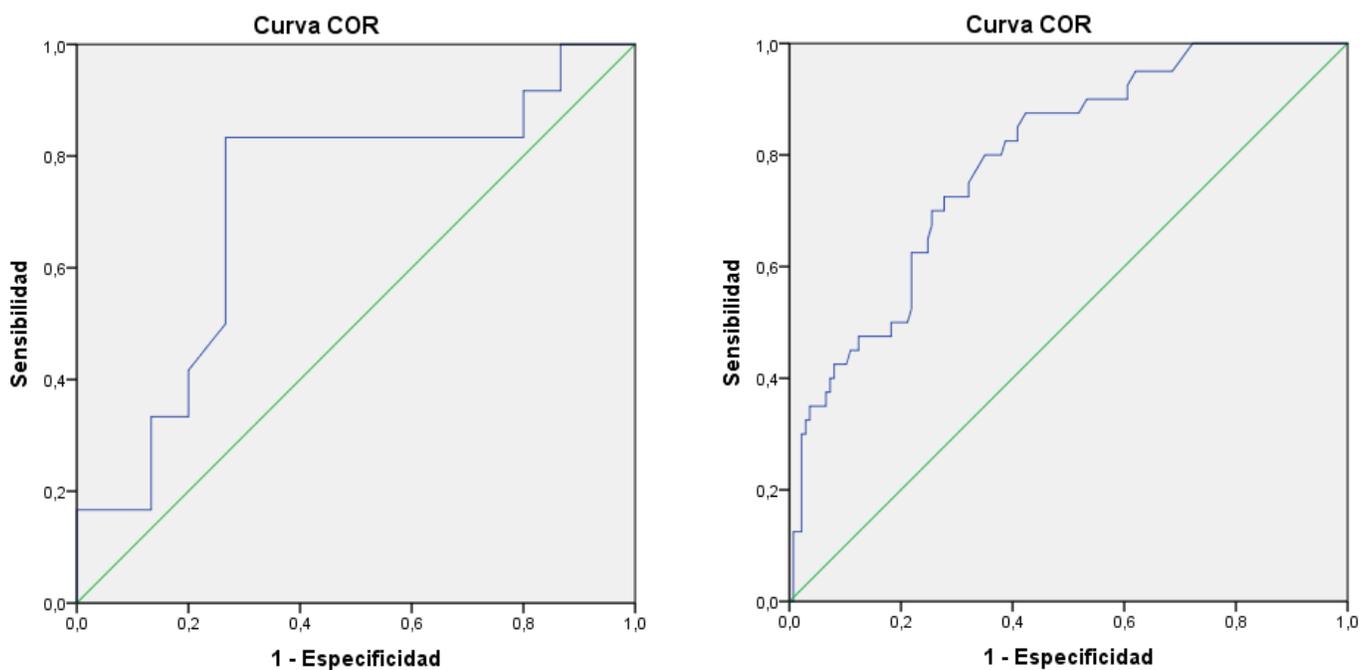
Gráfico 9. Curvas ROC de PCT, cuantificado a las 24 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal



En el Gráfico 10, se muestran las curvas ROC para la cuantificación de Procalcitonina a las 72 horas luego de la admisión en las cohorte de HPBO (izquierda) y HGOIA (derecha). En la cohorte de HPBO se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.714, error estándar de 0.105 y significancia de 0.60, lo que muestra que hay una influencia moderada de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado en esta cohorte fue de 0.98 ng/mL, con sensibilidad de 83% y 26% de falsos positivos.

En la cohorte de HGOIA, se determinó un área bajo la curva (AUC) de 0.791, con error estándar de 0.038 y significancia de 0.001, lo que muestra leve influencia de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue de 0.42 ng/mL, con sensibilidad del 83% y falsos positivos del 38%.

Gráfico 10. Curvas ROC de PCT, cuantificado a las 72 horas de ingreso en cohortes de estudio para sepsis neonatal



En la Tabla 3, se muestran las validaciones y fiabilidad de los biomarcadores como predictores de sepsis neonatal en la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora.

En la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, el conteo de leucocitos a las 24 y 72 horas, muestran sensibilidad muy baja, por lo que no son eficaces para la detección temprana de sepsis neonatal, sin embargo, su capacidad para determinar mejoría clínica podría estar descrita en esta cohorte dado su especificidad. El conteo de plaquetas muestran un perfil de sensibilidad prometedor, sin embargo, la alta influencia de falsos positivos la hace una prueba poco fiable.

La cuantificación de Proteína C Reactiva, muestra una sensibilidad de 92% tanto a la cuantificación temprana como tardía, por lo que es un buen biomarcador para detección temprana. La cuantificación de Procalcitonina, se ve mejor ponderada para la predicción de sepsis tardía, dado su razón de verosimilitud positiva de 3.75.

El conteo de leucocitos a las 24 y 72 horas, tuvieron un porcentaje de acuerdo con el hemocultivo del 18.5% y 14.8% respectivamente, con estadístico kappa de Cohen de 0.296 y 0.283, que en este caso la vuelve una prueba poco fiable para la confirmación de sepsis neonatal. El conteo de neutrófilos bajo 1000 células/mm³ tuvo un porcentaje de acuerdo con el hemocultivo para sepsis neonatal de 18.5% en ambos casos, con un estadístico kappa de Cohen de 0.368, por lo que la hace una prueba poco fiable para la sospecha de sepsis neonatal. En cuanto al conteo de plaquetas a las 24 y 72 horas con corte menor a 150000 células/mm³, muestra puntos de acuerdo con hemocultivo positivo del 33.3% y 37% respectivamente, con estadístico kappa de Cohen de 0.550 y 0.628 con $p=0,004$ y $p=0,001$, con lo que se estima que este indicador puede mostrar pronóstico negativo de forma fiable en los pacientes con sepsis.

La cuantificación de PCR a las 24 y 72 horas sobre el nivel de corte de 1.5 mg/dL, tuvo un porcentaje de acuerdos con sepsis confirmada por hemocultivo de 40.7% y 29.6%

con estadística de kappa de Cohen de 0.565 y 0.705 y valores de $p=0.002$ y $p=0.001$ que indica que el marcador es fiable para la predicción de sepsis neonatal temprana y tardía.

En la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora, el conteo de leucocitos y absoluto de neutrófilos muestran sensibilidad baja en las 24 y 72 horas (25-20% para leucocitos y 18-15% para conteo de neutrófilos), y por consiguiente bajo valor predictivo positivo, provocando así que este indicador no sea fiable para la detección temprana de sepsis neonatal.

La cuantificación de proteína C reactiva (PCR) muestra un valor predictivo negativo de 93% y sensibilidad del 85% en las primeras 24 horas, mostrando una razón de verosimilitud de 0.24, que lo hace un biomarcador fiable para la valoración de sepsis temprana. En esta cohorte, Procalcitonina mostró valores bajos de sensibilidad a las 72 horas, con una razón de verosimilitud de 3, que podría ser prometedor como biomarcador de sepsis tardía.

El conteo de leucocitos a las 24 y 72 horas, tuvieron un porcentaje de acuerdo con el hemocultivo para negativos del 4.6% y 4.5% respectivamente, con estadístico kappa de Cohen de 0.215 y 0.147 respectivamente que en este caso la vuelve una prueba poco fiable para descartar sepsis neonatal. El conteo de neutrófilos bajo $1000 \text{ células/mm}^3$ tuvo un porcentaje de acuerdo en negativo con el hemocultivo para sepsis neonatal de 4% y 3.4% en ambos casos, con un estadístico kappa de Cohen de 0.133 y 0.098 por lo que la hace una prueba poco fiable para la sospecha de sepsis neonatal. En cuanto al conteo de plaquetas a las 24 y 72 horas con corte menor a $150000 \text{ células/mm}^3$, muestra puntos de acuerdo con hemocultivo positivo del 13% y 15.3% respectivamente, con estadístico kappa de Cohen de 0.310 y 0.378 siendo poco fiable para la evaluación de sepsis neonatal.

Tabla 4. Validez y Fiabilidad de los Biomarcadores de Sepsis Neonatal en la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora y Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Cohorte: Hospital Pediátrico Baca Ortiz							
Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-	Fiabilidad (Kappa de Cohen)
Leucocitos (\leq 5000 cel/mm ³) - 24 horas	25.00	93.00	50.00	81.00	3.57	0.81	0.296
Leucocitos (\leq 5000 cel/mm ³) - 72 horas	20.00	92.00	42.00	80.00	2.50	0.87	0.283
Neutrófilos (\leq 1000 cel/mm ³) - 24 horas	18.00	93.00	41.00	80.00	2.57	0.88	0.368
Neutrófilos (\leq 1000 cel/mm ³) - 72 horas	15.00	93.00	38.00	79.00	2.14	0.91	0.368
Plaquetas (\leq 150000 cel/mm ³) - 24 horas	57.00	77.00	43.00	86.00	2.48	0.56	0.550
Plaquetas (\leq 150000 cel/mm ³) -72 horas	68.00	77.00	46.00	89.00	2.96	0.42	0.628
PCR (\Rightarrow 1.5 mg/dL) - 24 horas	85.00	62.00	40.00	93.00	2.24	0.24	0.565
PCR (\Rightarrow 1.5 mg/dL) - 72 horas	75.00	72.00	44.00	91.00	2.68	0.35	0.705
PCT (\Rightarrow 2 ng/dL) - 24 horas	75.00	61.00	36.00	89.00	1.92	0.41	0.195
PCT (\Rightarrow 2 ng/dL) - 72 horas	48.00	84.00	46.00	85.00	3.00	0.62	0.550
Cohorte: Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora							
Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-	Fiabilidad (Kappa de Cohen)
Leucocitos (\leq 5000 cel/mm ³) - 24 horas	29.00	92.00	56.00	79.00	3.63	0.77	0.215
Leucocitos (\leq 5000 cel/mm ³) - 72 horas	23.00	92.00	50.00	78.00	2.88	0.84	0.147
Neutrófilos (\leq 1000 cel/mm ³) - 24 horas	24.00	93.00	52.00	78.00	3.43	0.82	0.133
Neutrófilos (\leq 1000 cel/mm ³) - 72 horas	21.00	93.00	50.00	77.00	3.00	0.85	0.098
Plaquetas (\leq 150000 cel/mm ³) - 24 horas	62.00	78.00	48.00	86.00	2.82	0.49	0.310
Plaquetas (\leq 150000 cel/mm ³) -72 horas	71.00	77.00	51.00	89.00	3.09	0.38	0.378
PCR (\Rightarrow 1.5 mg/dL) - 24 horas	87.00	63.00	44.00	93.00	2.35	0.21	0.334
PCR (\Rightarrow 1.5 mg/dL) - 72 horas	79.00	73.00	50.00	91.00	2.93	0.29	0.379
PCT (\Rightarrow 2 ng/dL) - 24 horas	73.00	61.00	39.00	87.00	1.87	0.44	0.263
PCT (\Rightarrow 2 ng/dL) - 72 horas	54.00	84.00	53.00	84.00	3.37	0.55	0.312

DISCUSIÓN

Aspectos epidemiológicos y factores de riesgo

En este estudio se manejaron dos cohortes heterogéneas, de recién nacidos, en cuyo caso predominó el género masculino, que, en estudio como el de Hakeem, Mohsen y Ahmed (2015), son descritos como un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de sepsis neonatal (21). Además en nuestras cohortes, se encontraron una prevalencia de sepsis confirmada por hemocultivo en un 21.8% a 35.1%, mismo que permite contrastar con estudios en donde un grupo de control negativo está ausente como el de Hakeem, Mohsen y Ahmed (2015) y que por tanto, no permite la estimación de indicadores de validación de pruebas diagnósticas.

En estudio como el de Hisamuddin et al (2015), la estancia hospitalaria principalmente se encuentra en un rango de 3 a 42 días, siendo más común las estancias cortas entre 3 a 10 días principalmente (22), hecho que ocurre además en nuestro estudio, en la que los participantes en un rango de 43.9% a 56.5% tuvieron una hospitalización de 3.1 a 10 días contados desde su admisión al área de Cuidados Intensivos Neonatales, considerando, que el ingreso a dicha unidad supone un riesgo adicional de morbilidad en este grupo de pacientes.

La mortalidad neonatal durante el proceso de estudio estuvo en un rango de 1 a 4 fallecimientos, que es similar al encontrado en un estudio de validación de reactantes de fase aguda para la identificación temprana de sepsis neonatal ejecutado por Kordek et al (2014), en la que se hallaron 6 fallecidos durante la investigación, dato que es cercano además al estimado internacional, por lo que, no se tuvo una variación o discrepancia en este aspecto en relación a estudios similares (23).

En nuestras cohortes, en una gran mayoría presentaban un peso de 1501 a 2500 gramos, y entre un 12.3 a 26.5% un peso menor a 1500 gramos, datos que se correlacionan a un análisis multicéntrico ejecutado por Kordek et al, cuya media de peso en recién nacidos con sepsis neonatal fue de 1502 (DE 950) gramos, misma que fue

descrita además como un factor de riesgo adicional a los principales para el desarrollo de sepsis neonatal (23), sin embargo, este hecho no fue observado con frecuencia en nuestras cohortes.

Algunos de los factores de riesgo encontrados en nuestras cohortes fue la prematuridad, que, es descrito internacionalmente como un factor de riesgo anexo para sepsis neonatal temprana, y que en los estudios comparados es un factor de inclusión y de revisión para correlación en modelos multivariados.

Biomarcadores para la detección temprana de sepsis neonatal

En nuestras cohortes se valoraron los conteo hematológicos (leucocitos, conteo de neutrófilos, plaquetas) y de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y Procalcitonina), para la valoración de la validez y fiabilidad de dichos biomarcadores para la valoración temprana de sepsis neonatal.

En el estudio ejecutado por El-Sonbaty et al. (2016), se realizaron conteos celulares de leucocitos y plaquetas, encontrando una media de 9600 células/mm³ y de 48000 plaquetas/mm³ respectivamente, en recién nacidos que fueron diagnosticados con sepsis neonatal con hemocultivo (13). Estos hallazgos, son distintos a los encontrados en nuestro estudio, en la que encontramos una media de leucocitos en ambas cohortes de 5369 células/mm³ y de 37350 plaquetas/mm³ en recién nacidos con presencia de hemocultivo positivo. Sin embargo, se debe considerar que actualmente estos indicadores no son utilizados por si solos para la predicción de sepsis neonatal, sino que se combinan con reactantes de fase aguda para la optimización de la validez y fiabilidad.

Kordek et al. (2014), establecieron la validez y fiabilidad del conteo de leucocitos a las 24 horas de admisión en salas de cuidado intensivo para el monitoreo y valoración de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo. En este estudio, el test es positivo a un valor de corte mayor a 11900 células/mm³, en la que se encontró una sensibilidad de 51.16%, especificidad 50.68%, valor predictivo negativo 78.13%, valor predictivo positivo de 23.16%. En nuestro estudio, el conteo de leucocitos fue ubicado a

un punto de corte más bajo para el establecimiento de prueba positiva, encontrando con esto una sensibilidad 29%, especificidad 92%, valor predictivo positivo de 56%, valor predictivo negativo 79%, razón de verosimilitud positiva de 3.63 y negativa de 0.77, por lo que no se considera que el conteo de leucocitos a las 24 horas de admisión permita la evaluación óptima de la sepsis neonatal o predecirla.

En cuanto a los reactantes de fase aguda, en un estudio ejecutado por Park et al (2014), realizó una comparación entre la cuantificación de procalcitonina y proteína C reactiva en pacientes con sepsis sospechada y confirmada a posterior. En el grupo de sospecha de sepsis y que finalmente fueron negativos se obtuvo una media de Procalcitonina de 15.64 mg/dL, en nuestro estudio este valor medio fue de 5.33 y 3.07 ng/mL a las 24 y 72 horas en recién nacidos con sepsis negativa por hemocultivo, en tanto que, el valor obtenido en recién nacidos con sepsis fue de 20.32 y 7.14 ng/mL a las 24 y 72 horas, que son equivalentes a los mostrados en el estudio de Park et al, en la que se describe un valor de 56.27 mg/L en recién nacidos con sepsis neonatal (24).

En nuestro estudio, procalcitonina alcanza una sensibilidad 73%, especificidad 61%, valor predictivo positivo 39%, valor predictivo negativo 87% a un valor de corte de 2 ng/mL, en contraste a lo obtenido por Park et al, donde se describe una sensibilidad de 72.22%, especificidad 69.32%, valor predictivo positivo de 14.4% y negativo de 97.2%, a un punto de corte de 1 mg/L (24), que en consecuencia son bastante semejantes a los encontrados en nuestras cohortes.

En un estudio realizado por Peidró et al (2007), evaluó la cuantificación temprana de procalcitonina en recién nacidos con sepsis neonatal y factores de riesgo. La cuantificación de procalcitonina se realizó a las 12 y 24 horas de admisión, estableciendo un corte de 2 ng/mL. Acorde a este estudio, la sensibilidad fue de 40%, especificidad 76.9%, valor predictivo positivo 7.4%, valor predictivo negativo de 96.5%, razón de verosimilitud positivo de 1.73 y negativo de 0.78 (25). En nuestras cohortes se obtuvieron los siguientes resultados: sensibilidad 73%, especificidad 61%, valor predictivo positivo

39%, valor predictivo negativo 87%, razón de verosimilitud positiva de 1.87, y negativa de 0.44, observando diferencias en la especificidad respecto al estudio mencionado.

La cuantificación de proteína C reactiva, se ha descrito además como marcador de evaluación de sepsis tanto temprana como tardía. Park et al (2014), cuantificaron proteína C reactiva en recién nacidos con factores de riesgo sepsis, establecido un valor de corte de 5 mg/L, encontrando una sensibilidad de 67.44%, especificidad 73.68%, valor predictivo positivo 42.03%, valor predictivo negativo de 88.89%, y un área bajo la curva de 0.801 (24). En nuestro estudio, la cuantificación temprana de proteína C reactiva a un corte de 1.5 mg/dL, se obtuvo una sensibilidad de 87%, especificidad 63%, valor predictivo negativo de 87%, valor predictivo positivo 39%, y área bajo la curva de 0.810, resultados que son similares a los del estudio citado.

En un análisis realizado por Hisamuddin et al (2015), se revisó la fiabilidad de la proteína C reactiva, cuando es cuantificada a las 72 horas en recién nacidos con factores de riesgo de sepsis. En este estudio, se obtuvo para la cuantificación de proteína C reactiva a las 72 horas, una sensibilidad de 76.92%, especificidad 53.49%, valor predictivo positivo 80%, valor predictivo negativo 48.94% (22), en contraste a lo obtenido en nuestras cohortes a un valor de corte de 1.5 mg/dL, una sensibilidad de 79%, especificidad 73%, valor predictivo negativo 93%, valor predictivo positivo 50%, siendo parcialmente similares, lo que indica, que la proteína C reactiva, puede descartar enfermos con sepsis neonatal e incluso predecir pronóstico.

CONCLUSIONES

Primera: En la muestra de ambos cohortes, el género más predominante fue el masculino, con un ratio 1.8:1, sobre el género femenino. La estancia media hospitalaria fue 12 días, y al menos el 78 a 87% de la muestra observada se mantuvo en hospitalización entre 3.1 a 20 días. Se registraron 6 casos de muerte neonatal en el periodo de estudio, significando el 1.4% y 7% de la muestra en cada cohorte.

Segunda: Los factores de riesgo más frecuentemente observado en ambas cohortes fueron la prematuridad y las malformaciones congénitas (especialmente cardiopatías), así como en consecuencia el bajo peso al nacer. La intubación endotraqueal y los catéteres intravasculares fueron los procedimientos invasivos más frecuentes.

Tercera: Los gérmenes que con más frecuencia fueron aislados son *Staphylococcus epidermidis* y *Klebsiella pneumoniae*. No se observó crecimiento bacteriano en el 78.2% y 64.9% de cada cohorte.

Cuarta: El tratamiento curativo empírico fue aplicado en el 53.7% y 61.4% de cada una de las cohortes. Los esquemas que con frecuencia se utilizaron fueron: Ampicilina + Gentamicina y Meropenem + Vancomicina. Se administró fluconazol profiláctico en el 37.4 y 28.1% en cada una de las cohortes.

Quinta: Cuando se confirma sepsis por hemocultivo, hay amplias variaciones en los valores de conteo de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, proteína C reactiva y procalcitonina.

Sexta: El conteo de leucocitos (corte de 5000 células/mm³ tanto en las primeras 24 y 72 horas tiene una alta influencia de falsos positivos en las curvas ROC en cada una de las cohortes estudiadas (AUC: 0.464 - 0.505 – 0.486 – 0.763), de igual manera sucede con el conteo de neutrófilos (corte 1000 células/mm³) (AUC: 0.486 – 0.484 – 0.422 – 0.58), y significativa en el conteo de plaquetas (corte 150000 células/mm³) (AUC: 0.156 – 0.304 –

0.194 – 0.259), y que por tanto, determinan que dichos biomarcadores son poco fiables para la valoración de sepsis neonatal por sí mismas.

Séptima: La cuantificación de proteína C reactiva a las 24 y 72 horas, muestra poca afectación de los falsos positivos en las curvas ROC en cada una de las cohortes, a un corte de 1.5 mg/dL (AUC: 0.922 – 0.804 – 0.917 – 0.810), hecho similar ocurre con la cuantificación de procalcitonina a un corte de 2 ng/mL (AUC: 0.744 – 0.804 – 0.714 – 0.791), y que por tanto, determinan que estos biomarcadores pueden ser utilizados para la evaluación temprana y tardía de la sepsis neonatal.

Octava: Los biomarcadores hematológicos como el conteo de leucocitos, plaquetas y neutrófilos muestran valores de sensibilidad y predictivos positivos bajos, y por tanto no son eficaces en la detección temprana de sepsis neonatal, pero, dada su especificidad alta y razón de verosimilitud negativa bajo de 1, pueden mejorar la fiabilidad de otros biomarcadores como PCR y procalcitonina.

Novena: Los biomarcadores (reactantes) de fase aguda, muestra mejores valores de sensibilidad y predictivos positivos, y que por tanto, los hacen prometedores como indicadores de sepsis temprana, tardía y su seguimiento.

RECOMENDACIONES

Primera: Se deberán considerar los factores epidemiológicos y de riesgo al momento de la evaluación y clasificación de riesgo potencial de sepsis neonatal, donde el género, peso y edad gestacional son determinantes iniciales hacia un protocolo específico.

Segunda: Las comorbilidades deben ser entendidas en el contexto de un paciente recién nacido, dada las implicaciones en el pronóstico de mortalidad en cada uno de dichos casos, así también se han de considerar los factores de riesgo materno y perinatal para la conducta terapéutica

Tercera: Es necesario que cada unidad de salud de referencia cuente con la identificación de la microbiota en las unidades de cuidado intermedio e intensivo, y por consiguiente del patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos. También se ha de considerar los gérmenes que con frecuencia son aislados en hemocultivos y su patrón de susceptibilidad con el fin de optimizar el uso de antibióticos empíricos para el tratamiento inicial.

Cuarta: Se han de considerar actualizaciones en guías de práctica clínica y protocolos para el tratamiento específico y de soporte en sepsis neonatal.

Quinta: Se ha de determinar el uso de curva de conteo de leucocitos, neutrófilos, PCR Ultrasensible y Procalcitonina para el monitoreo del recién nacido con sospecha clínica de sepsis neonatal

Sexta: No se recomienda el uso del conteo de leucocitos, plaquetas o neutrófilos como único indicador predictivo o de seguimiento de sepsis neonatal temprana, pues, su utilidad diagnóstica y predictiva es nula.

Séptima: Se el uso de la cuantificación de PCR y Procalcitonina, en pacientes bajo sospecha de sepsis neonatal temprana o con factores de riesgo para presentación tardía, pues, su utilidad predictiva es adecuada hasta contar con el resultado de hemocultivo.

Octava: Para el seguimiento de evolución en sepsis neonatal se puede utilizar una combinación de biomarcadores como leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un reactante de fase aguda para establecer pronóstico.

Novena: Se recomienda el uso de proteína C reactiva a un corte de 1.28 mg/dL para la predicción de sepsis neonatal temprana y de 0.51 ng/mL para el caso de procalcitonina.

REFERENCIAS

1. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):163–71.
2. Ministerio de Salud Pública. Sepsis Neonatal. Vol. 1, Guía de Práctica Clínica. 2015.
3. Ye Q, Du LZ, Shao WX, Shang SQ. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2017;81(4):616–21.
4. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect [Internet]*. 2016;72:S77–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.026>
5. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog [Internet]*. 2017;107:234–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>
6. Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(3):234–45.
7. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(12):1646–59.
8. Baruti-gafurri Z, Zhubi B, Begolli L. the Importance of Determining and C Reactive Protein in Different. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(1):60–4.
9. Romero MC. Marcadores biológicos de infección neonatal. *Soc Pediatría Astur Cantab Castilla y León [Internet]*. 2011;51:114–7. Available from: https://www.sccalp.org/documents/0000/1734/BolPediater2010_51_114-117.pdf
10. Bar D, Barto D, Maj N, Barto D. Markers of Seps Sis in N Ewborns I Ntensiv. 22(1):24–30.
11. Barba Evia JR. Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis. *Rev Mex Patol*

- Clin. 2008;55(3):157–67.
12. Sánchez-Garduño J. Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. *Rev Latinoam Patol Clínica*. 2016;63(3):148–54.
 13. El-Sonbaty MM, AlSharany W, Youness ER, Mohamed NA, Abdel-Hamid TA, Abdel-Razek A-RA. Diagnostic utility of biomarkers in diagnosis of early stages of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit in Egypt. *Egypt Pediatr Assoc Gaz* [Internet]. 2016;64(2):91–6. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110663815300100>
 14. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(3):117–24.
 15. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, Haşçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int*. 2016;58(2):119–25.
 16. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25–33.
 17. Yang AP, Liu J, Yue LH, Wang HQ, Yang WJ, Yang GH. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):345–51.
 18. Bustos B R, Araneda C H. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2012;29(5):511–6. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000600005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 19. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset

- neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1).
20. González Rangel D, Camacho Moreno G, Quintero Guevara O. Procalcitonina como Marcador de Sepsis en Niños. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2011;64(2):215–21.
 21. Mohsen AHA, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron Physician* [Internet]. 2015;7(4):1190–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578539/?tool=pubmed%0Ahttp://dx.doi.org/10.14661/2015.1190-1195>
 22. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of c-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31(3):527–31.
 23. Kordek A, Nikodemski T, Rudnicki J, Podraza W. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny w porównaniu ze stężeniem biał. 2014;1516–23.
 24. Park IH, Lee SH, Yu ST, Oh Y. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. 2014;57(10):451–6.
 25. Pastor Peidró JA, De González Dios J, Urán Moreno MM, García Avilés B, De La Morena Campillo A, Moya Benavent M. Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. *An Pediatr* [Internet]. 2007;67(6):530–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70799-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70799-3)

Anexos

Anexo 1. Formulario de recolección de datos



Estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico transversal comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de biomarcadores de sepsis neonatal

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formulario No.

--	--	--

Bloque A. Datos Generales

Fecha de Admisión UCIN:	
Procedencia	
Fecha de recolección:	

Bloque B. Datos Demográficos

Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:

Sexo (RN)	Masculino	<input type="checkbox"/>	Femenino	<input type="checkbox"/>
	Afroamericano	<input type="checkbox"/>	Mestizo	<input type="checkbox"/>
Etnia	Nativo/Amerindio	<input type="checkbox"/>	Europeo	<input type="checkbox"/>
	Costa	<input type="checkbox"/>	Oriente	<input type="checkbox"/>
Procedencia	Sierra	<input type="checkbox"/>	Insular	<input type="checkbox"/>
	Unidad Operativa de Origen	Escriba aquí, la Unidad Operativa de origen del paciente		
Peso (gramos)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			Edad Gestacional (semanas)	<input type="text"/>

Bloque C. Factores de Riesgo

Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:

Factores de riesgo neonatales	Peso bajo al nacer	<input type="checkbox"/>	Prematuro extremo	<input type="checkbox"/>
	Prematuro moderado	<input type="checkbox"/>	Prematuro leve	<input type="checkbox"/>
	Malf. Congénitas	<input type="checkbox"/>	Apgar < 6 (5 min)	<input type="checkbox"/>
	Otros (describa)			
Factores de riesgo materno	Corioamnionitis	<input type="checkbox"/>	Inf. Genitourinaria	<input type="checkbox"/>
	RPM > 18 horas	<input type="checkbox"/>	Bacteriuria materna	<input type="checkbox"/>
	Fiebre Materna	<input type="checkbox"/>	Liq. Amniótico fétido	<input type="checkbox"/>
	Otros (describa)			
Procedimientos invasivos en la UCIN	Intubación endotraqueal	<input type="checkbox"/>	Catéteres intravasc.	<input type="checkbox"/>
	Nutrición parenteral	<input type="checkbox"/>	Drenajes Pleurales	<input type="checkbox"/>
	Otros (describa)			

Bloque D. Aspectos Clínicos

Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:

Clínica	Sin mejoría clínica		Taquicardia	
	Fiebre		Bradicardia	
	Hipotermia		SpO2 (<90%)	
	Hipoactividad		T. Arterial (TAM < 60)	
	Succión alterada		Taquipnea	
Signos de agravamiento	Vómitos		Apneas	
	Distensión abdominal		Hipotonía	
	Hepatomegalia		Convulsiones	
	Ictericia		Fontanela tensa	
	Retracciones costales		Irritabilidad	
	Aleteo Nasal		Otros	
Signos tardíos (> 24 horas)	Palidez		Púrpuras	
	Piel Marmórea		Hemorragias	
	Llenado capilar lento		Pulso débil o irregular	
	Hepatoesplenomegalia		Ictericia	
	Cianosis		Otros	
Otros	<i>Describe signo o síntoma:</i>			

Bloque E. Estancia Hospitalaria y Morbilidad

Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:

Estancia hospitalaria (días)	<i>Ingrese aquí el número de días de hospitalización a la fecha actual</i>		
Diagnóstico	<i>Ingrese aquí el diagnóstico o diagnósticos del caso analizado</i>	<i>Cod. CIE 10</i>	
¿El paciente falleció a causa de sepsis neonatal?	Si		No

Bloque F. Datos analíticos

Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:

Item	Condición A	24 h	72 h	Condición B	24 h	72 h
¿Se dispone hemocultivo positivo en el caso?	Si			No		
Cuantificación de PCR (mg/dL)	0 - 1.5			1.6 - 3.5		
	3.6 - 5			Mayor a 5		
Cuantificación de PCT (ng/mL)	0 - 0.5			0.6 - 1.0		
	1.1 - 2.0			Mayor a 2		
Conteo de leucocitos (cel/uL)	1000 - 3000			3001 - 5000		
	5001 - 7500			Mayor a 7500		
Conteo absoluto de neutrófilos (cel/uL)	< 1000			1000 - 1500		
	1501 - 2000			>2000		
Conteo plaquetas	<100000			100000 - 300000		
	300000 - 450000			>450000		

Bloque G: Tratamiento

Detalle aquí el tratamiento y esquemas aplicados en el caso analizado:

Tipo de Tratamiento	Seleccione el tipo de tratamiento aplicado					
	Curativo	Si	No	Profiláctico	Si	No
Esquemas Aplicados	Seleccione el o los tratamientos realizados					
	Antibioticoterapia empírica			Antifúngicos		
	Antibioticoterapia (AMP-GE)			Uso de vasoactivos		
	Antibioticoterapia (VAN-OXA)			Nutrición enteral		
	Antibioticoterapia (Carbapen)			Nutrición parenteral		
	Antibioticoterapia (Cef. 3°Gen)			Otros (detalle)		

Anexo 2. Formulario de consentimiento informado**Comité de Bioética, Universidad San Francisco de Quito****El Comité de Revisión Institucional de la USFQ****The Institutional Review Board of the USFQ**

Título de la investigación: Estudio multicéntrico transversal comparativo entre recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína C reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de biomarcadores de sepsis neonatal temprana

Versión y Fecha: n+1/27 de agosto del 2018

Organización del investigador: Hospital Pediátrico Baca Ortiz / Hospital Isidro Ayora

Nombre del investigador principal: Dra. Inés Escobar

Números telefónicos: 0984-355-795

E-mail: escobeteines@hotmail.com

1. Introducción

Por medio de este documento se invita a su apoderado a participar en este estudio de investigación científica médica al cumplir con ciertos criterios de una infección después de nacer, por aquello se incluyen en este estudio. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados.

Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea que su apoderado participe, entonces se le pedirá firmar esta forma de asentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

2. ¿Por qué se está realizando este estudio de investigación?

La sepsis neonatal, es un tipo de infección severa producida por una amplia variedad de micro-organismos, entre ellas bacterias, hongos, virus, que sin duda ponen en riesgo la vida del recién nacido siempre y cuando no se tomen las medidas necesarias para su diagnóstico y tratamiento.

En el Ecuador, según el INEC en el año 2010, la sepsis en el periodo neonatal ocupó la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad infantil, lo que significa un desafío diagnóstico y terapéutico.

El diagnóstico de la sepsis neonatal actualmente se lo realiza con una combinación de criterios clínicos, es decir, de criterios visibles para el médico y de laboratorio, esto significa los resultados de exámenes de sangre, orina y otros como imagen, tomando en cuenta los factores de riesgo propios de la enfermedad. Uno de los exámenes que ayudan al diagnóstico es el hemocultivo, un examen en el cual se toma sangre de una vena y se procede a cultivarlo en un ambiente establecido dentro de una botella, sin embargo, el tiempo hasta la obtención de resultado retrasa el establecimiento del diagnóstico y por tanto, de la dirección del tratamiento, por lo que se ha visto necesario buscar alternativas de diagnóstico más rápidos.

Es así, que en el Hospital Pediátrico Baca Ortíz, se realizará una investigación para validar el uso protocolizado de los marcadores proteína C reactiva y procalcitonina para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, lo que mejorará el tiempo de diagnóstico y por

tanto la atención a los recién nacidos con esta patología, optimizando recursos, calidad y seguridad de atención.

3. ¿Este estudio tiene algún beneficio para usted y/o para la sociedad?

Con este estudio se podrá conocer de una manera más rápida el diagnóstico de sepsis neonatal en su apoderado, y por tanto, el inicio temprano y eficaz del tratamiento.

Al conocer la eficacia para el diagnóstico de estos marcadores en un futuro se podrá protocolizar su uso en las unidades de Neonatología, y actualizar las guías de práctica clínica para esta enfermedad.

4. ¿Cuántas personas participarán en el estudio?

En este estudio participarán 8 médicos especialistas, 1 médico de postgrado, 15 médicos residentes, 20 enfermeras y auxiliares de enfermería y recién nacidos quienes posean infección por bacterias al nacer, este estudio se llevara a cabo en aproximadamente 6 meses

5. ¿En qué consiste el estudio?

En caso de aceptar la participación de su apoderado en este estudio, se preguntarán antecedentes de enfermedades durante el embarazo, controles prenatales, ecografías, tratamiento seguidos durante la gestación, factores de riesgo asociados para infección perinatal y neonatal, antecedentes de enfermedades similares en hijos/as si es el caso, para llevar a cabo la fase de ejecución realizaremos una punción en la vena de su recién nacido bajo normas internacionales de procedimiento (protección del personal, desinfección de área con alcohol, instrumentos nuevos y esterilizados a la más alta calidad) con el fin de obtener 2.5 cc de sangre venosa la cual será recolectada en un tubo rotulado, para su procesamiento en el laboratorio, del cual, se espera obtener el resultado en 6 horas.

6. ¿Cuánto tiempo durará su participación en este estudio?

La toma de muestras tiene una duración de 10 minutos, y la participación de su recién nacido en la misma será equivalente a su tiempo de ingreso en la unidad, las fases de aprobación de este protocolo por el Ministerio de Salud Pública y Comité de Bioética de la USFQ es de aproximadamente 2 meses, el análisis de resultados y expresión de las misma será de 2 meses

7. ¿Cuáles son los riesgos para usted, como participante de este estudio?

En cuanto a los riesgos derivados de la punción en la vena de recién nacidos se ha descrito en la Pediatrics y NeoReviews acerca de los riesgos de la exposición continua a pinchazos en este grupo selecto de pacientes, determinando que tras 8 punciones el riesgo de infección neonatal aumenta en el 23%, referente a complicaciones derivada de una punción en la vena en general se describe equimosis (un morado en la piel) en la zona de punción hasta en el 10% de casos, trombosis venosa con necrosis (un coágulo grande que tapa una vena) en el 3% de casos, tromboflebitis (una inflamación de la vena) en el 1%, infección en zona de punción en el 0.8% de casos, hemorragia venosa (sangrado por la vena) con ulcera se ha visto en pacientes con presencia de catéteres intravenosos (dispositivo para poner el suero) de largo tiempo y en el 0.5%, trastorno psicológico posterior derivado en la infancia como autismo o irritabilidad extrema por experiencia dolorosa en el periodo neonatal en un 3% la cual se previene con administración de sucrosa o dextrosa (dos tipos de azúcar) previo a la punción.

8. ¿La información o muestras que doy son confidenciales?

Mantener su privacidad es importante. Aplicaremos las siguientes medidas para mantener segura la información que usted nos proporciona:

- La muestra obtenida de su recién nacido tendrá un código (RN + un número del 1 a 100) para proteger su privacidad.

- Solo las personas directamente relacionadas con la investigación sabrán su nombre, asimismo los datos de su recién nacidos serán protegidos bajo carpeta con contraseña la cual solo es de conocimiento por el equipo de investigación
- Su nombre no será mencionado en las publicaciones o reportes de la investigación.
- La información será manejada de la siguiente manera: el resultado se lo presentará el equipo de investigadores al médico neonatólogo especialista a cargo de su recién nacido, y se le informará a usted la conducta a seguir ante el resultados.
- El Comité de Bioética podrá tener acceso a los expedientes en caso de necesidad por problemas de seguridad o ética en el estudio.

9. ¿Qué otras opciones tengo?

Usted puede decidir que su apoderado no participe en el estudio; más sin embargo seguiremos con la terapia adecuada para la mejoría completa de su recién nacido, sin ninguna implicación posterior

10. ¿Cuáles son los costos para el participante por ser parte de este estudio?

Usted no correrá con ningún gasto en este estudio

11. ¿Me pagarán por participar en el estudio?

Usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio

12. ¿Cuáles son mis derechos como participante de este estudio?

Incluso al haber aceptado la participación de su apoderado en el estudio, usted tiene el derecho de retirarlo si así lo desea, sin que esto repercuta en el proceso diagnóstico o tratamiento de su apoderado.

En caso de que su apoderado desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de la participación en el estudio

13. ¿A quién debo llamar si tengo preguntas o problemas?

Usted también tiene acceso al equipo de investigación, si usted desea información más detallada en la ejecución del proyecto, comunicándose con la Dra. Inés Escobar al **0984-355-795**, quien es la investigadora principal, o sírvase escribir al mail **escobeteines@hotmail.com**

14. El consentimiento informado:

Comprendo mi participación y los riesgos y beneficios de participar en este estudio de investigación. He tenido el tiempo suficiente para revisarlo y el lenguaje del asentimiento fue claro y comprensible. Todas mis preguntas como participante fueron contestadas. Me han entregado una copia de este formulario de asentimiento informado. Acepto voluntariamente que mi apoderado participe en este estudio de investigación.

Firma del Representante Legal	Fecha de Firma
Firma del Representante Legal	Fecha de Firma
Nombres y Apellidos del Investigador que obtiene el Consentimiento Informado	

