



**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS: ENRIQUE ORTEGA
MOREIRA
ESCUELA DE MEDICINA**

**PROCALCITONINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE
SEPSIS NEONATAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL DE NIÑOS
DR. ROBERTO GILBERT DE GUAYAQUIL DE JUNIO A
DICIEMBRE DEL 2016.**

**Trabajo de investigación que se presenta como requisito
para el título de medico**

Autor: Gabriela Aray Moran

Tutor: Dra. Alice Negrete

Samborondón, septiembre de 2017.

Samborondón, 23 de agosto del 2017

De mis consideraciones:

Yo, Dra. Alice Negrete portadora de cédula de identidad #0911142883 con especialidad en Pediatría, tutora de trabajo de titulación de la Srta. María Gabriela Aray Moran, manifiesto que ha sido concluido de acuerdo a los lineamientos técnicos y científicos establecidos, por lo que reúne los requisitos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

De usted muy atentamente

Dra. Alice Negrete
CI #0911142883

Dedicatoria

A mi familia por apoyarme en los buenos y malos momentos y jamás permitirme rendirme, especialmente al Ing. Vinicio Aray Dueñas, mi padre, pues sin su apoyo incondicional esto hubiera sido posible.

A todos ellos les debo todo lo que soy.

Reconocimiento

Agradezco a la Dra. Alice Negrete por guiarme en todo el proceso de la elaboración del trabajo de titulación y al hospital de niños Dr. Roberto Gilbert, que me permitió llevar acabo esta investigación

INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION.....	5
CAPÍTULO 1: PROBLEMA DE INVESTIGACION.....	5
1.1 Antecedentes.....	
1.2 Descripción del problema.....	
1.3 Justificación.....	
1.4 Objetivos.....	
1.5 Hipotesis.....	
CAPÍTULO 2: MARCO REFERENCIAL.....	10
2.1 Sepsis neonatal.....	
2.2 Procalcitonina.....	
2.3 Indicadores de laboratorio.....	
2.4 Definiciones importantes.....	
2.5 Aspectos legales	
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....	33
3.1 Diseño de investigación.....	
3.2 Poblacion y muestra.....	
3.3 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	
3.4 Aspectos eticos.....	
CAPITULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	40
CAPITULO 5: CONCLUSIÓN	59
BIBLIOGRAFÍA	61

INDICE DE GRAFICOS

Grafico 1: Variables clínicas y de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de sepsis neonatal

Grafico 2: Distribución de sexos

Grafico 3: Distribución de signos clínicos encontrados

Grafico 4: Distribución de antecedentes maternos

Grafico 5: Frecuencia de microorganismos aislados.

Grafico 6: Promedio de niveles séricos de PCR y procalcitonina según el sexo

Grafico 7: Diagrama de dispersión entre leucocitosis y procalcitonina

Grafico 8: Diagrama de dispersión entre estancia hospitalaria y procalcitonina

Grafico 9: Diagrama de dispersión entre PCR y procalcitonina

Grafico 10: Distribución de agentes etiológicos aislados (totales)

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Dosificación de vancomicina

Tabla 2: Parámetros de laboratorio de procalcitonina según la edad del neonato.

Tabla 3: Edad media de la población

Tabla 4: Distribución de los síntomas presentados el ingreso.

Tabla 5: Distribución de cultivos positivos

Tabla 6: Promedio de valores de laboratorio

Tabla 7: Mortalidad

Tabla 8: Correlación de estancia hospitalaria, leucocitos y PCR con PCT

Tabla 9: Correlación entre la mortalidad y los valores de procalcitonina sérica

Tabla 10: Correlación entre cultivos y niveles séricos de procalcitonina

Tabla 11: Correlación entre parámetros clínicos y niveles séricos de procalcitonina

Tabla 12: Microorganismos aislados de cultivos positivos

RESUMEN

Objetivos:

Identificar la relación que existe entre los niveles plasmáticos de procalcitonina y la gravedad de los pacientes con diagnóstico de sepsis en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital Roberto Gilbert.

Materiales y métodos:

Se llevó a cabo una investigación no experimental (observacional) de enfoque cuantitativo transversal y retrospectivo de alcance correlacional con los pacientes que fueron ingresados en el área de cuidados intensivos neonatal del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert con la sepsis neonatal en el periodo de junio a diciembre del año 2016. Posteriormente los datos fueron reunidos en una base de datos con el programa estadístico IBM SPSS versión 21 (2012) para su procesamiento.

Resultados

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles alterados de procalcitonina plasmática y diversas características del cuadro clínico neonatal como; el PCR plasmático alterado, leucocitosis, hemocultivos positivos, mayor estancia hospitalaria y un aumento de la mortalidad. Por otro lado, no se encontró relación significativa entre la procalcitonina alterada en sangre y los síntomas del paciente presentados al ingreso.

Conclusiones

La procalcitonina podría servir como un marcador pronóstico para medir la gravedad del cuadro clínico de la sepsis neonatal, pero se debe complementar con más parámetros, ya que no abarca todas las variables de esta enfermedad.

Palabras clave: Sepsis neonatal, procalcitonina, neonato, PCR, cuadro clínico, biometría hemática, hemocultivos.

Introducción

La sepsis se define como el estado del cuerpo donde se producen diversos procesos pro-inflamatorios que pueden llevar a la falla multiorganica y consecuentemente a la muerte del individuo. Es una causa importante de morbilidad y mortalidad en neonatos.

La septicemia en neonatos constituye un gran reto para los médicos tratantes debido a que los síntomas y signos de esta patología son de carácter inespecífico y sutiles. En América del sur es una causa frecuente de hospitalización en centros pediátricos, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos neonatales donde; cerca del 23 % de los pacientes ingresados sufren sepsis, de los cuales 4% se clasifica como sepsis grave y 2% como shock séptico (1)

El principal factor de riesgo para esta enfermedad son los antecedentes gineco-obstetricos de la madre durante la gestación. Entre ellos el que más se ha vinculado con la sepsis bacteriana es corioamnionitis, que es la infección del líquido amniótico. Otras causas es la ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, colonización de las membranas amnióticas por estreptococos del grupo B y en menor medida las infecciones genitales y del tracto urinario.

Este proceso patológico inicia cuando los microorganismos agresores desencadenan estímulos sobre la inmunidad humoral y celular que, mediante mediadores moleculares como las citoquinas, originan efectos biológicos sobre el organismo.

En la actualidad las bacterias Gram positivas son el agente etiológico aislado con mayor frecuencia, seguida de las bacterias Gram negativas. Los hongos han aumentado su incidencia en las últimas décadas, aun así, son hallazgos poco frecuentes y siempre relacionados con estados de inmunosupresión.

En el 50% de los casos de sepsis no se logra aislar microorganismos en ningún tipo de cultivo, este porcentaje es mayor en neonatos donde solo se logra aislar el agente etiológico en un 20% de los casos (2).

En consecuencia, a la infección bacteriana y bajo la influencia de factores pro-inflamatorios, entre los más importantes se encuentra la interleucina 8 (IL-8), se percibe una neutropenia, seguida de una mielema y finalmente una gran neutrofilia. En los pacientes pediátricos esto resulta en un número de leucocitos circulantes mayor a 12.000/mm³, que es un parámetro para infecciones bacterianas de alta sensibilidad, aunque poco específico.

Un indicador de laboratorio que se ha utilizado en los últimos años para identificar la presencia de inflamación e infecciones es la proteína C reactiva (PCR). Este indicador es una proteína de fase aguda, que eleva su concentración sérica en casos de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas y en inflamación sistémica.

La PCR se ha utilizado en la sepsis neonatal como marcador diagnóstico de la enfermedad, pues puede alcanzar 100mg/L a las 48 horas después de haber iniciado el cuadro. Otra función que cumple la

PCR es la evaluación de la eficacia del tratamiento antibiótico y la duración del tratamiento, debido a que la concentración sérica de este marcador desciende en respuesta a la antibioterapia (3)

La procalcitonina es otra proteína de fase aguda que se ha utilizado recientemente para el diagnóstico de la sepsis en neonatos, con la particularidad de que este marcador se altera únicamente en infecciones por bacterias. En el año 1993 Assicot et al. describieron por primera vez el aumento de la concentración de procalcitonina en niños con infecciones bacterianas.

Este marcador se altera antes que la PCR, pero después que indicadores de la inflamación como la interleucina 6 (IL-6) que actualmente está en estudios para su aplicación clínica. La procalcitonina en plasma alterado sugiere una respuesta inflamatoria a gran escala de tipo bacteriano, ya que no se eleva en infecciones víricas ni fúngicas (4). La mayoría de estudios han señalado la procalcitonina como un marcador para las infecciones bacterianas más específico y más sensible que la PCR.

Los valores de la procalcitonina en sangre menores de 0,5 ng/dl indican que una infección de origen bacteriano no es probable, aunque no se excluyen infecciones bacterianas localizadas. Si los niveles de este marcador se encuentran entre 0,5 – 2,0 ng/dl se debe sospechar de una infección de origen bacteriano, y en consecuencia se debe realizar el diagnóstico tomando en cuenta los marcadores anteriormente mencionados y la clínica del paciente. En contraste niveles superiores a 2 ng/dl se relacionan con una infección sistémica de origen bacteriano. Si este parámetro se mantiene o aumenta con el tiempo, indicaría un

proceso infeccioso que no está controlado. Se considera de mal pronóstico para el paciente (5).

Sin embargo, no se debe olvidar que los niveles de procalcitonina deben ser interpretados según el contexto del paciente, tomar en cuenta los antecedentes, parámetros clínicos, síntomas y otros indicadores de laboratorio. Esta investigación pretende establecer la relación entre los niveles alterados de procalcitonina y la gravedad del cuadro clínico de sepsis del recién nacido.

CAPÍTULO 1: PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Antecedentes

La sepsis neonatal se define como un síndrome clínico que afecta a infantes menores de 28 días (neonatos) con manifestaciones de infección sistémica, que puede estar acompañada de un cultivo positivo o no. La sepsis en el periodo neonatal se clasifica en dos, dependiendo la edad del paciente; sepsis temprana es la que afecta a los neonatos menores a 7 días y sepsis tardía aquella que se encuentra en neonatos mayores de 7 días (6).

En el Ecuador, según el INEC en el año 2010, la sepsis del período neonatal ocupó la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad. En todo el mundo se ha reportado una incidencia de uno a cinco casos por cada 1.000 nacidos vivos, pero en unidades de cuidados intensivos neonatales se ha informado de 15 a 35 casos, con una mortalidad que va desde el 20%-60%. Las complicaciones descritas frecuentemente son: coagulación intravascular diseminada (CID), meningitis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple (7).

En la actualidad no se cuenta con un consenso preciso para caracterizar esta enfermedad. Esto es debido a que los neonatos presentan un cuadro clínico muy inespecífico y los exámenes de laboratorio tienen una sensibilidad baja (8). Entre los indicadores de laboratorio solicitados regularmente se encuentran marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva PCR y la procalcitonina (PCT).

La PCR se encuentra elevada en múltiples condiciones donde se encuentra inflamación sistémica, puede ser de causas infecciosas o no infecciosas, en el caso de los neonatos puede estar alterada en el

diestres fetal, asfixia perinatal, aspiración de meconio, entre otras. Por lo tanto, aunque la PCR tiene una especificidad alta para este tipo de patologías inflamatorias, su especificidad es baja. Una medición alterada de PCR por sí sola no es indicativa para el inicio de antibioterapia empírica, pero se ha encontrado que una medición seriada alterada de este marcador se asocia a una estancia hospitalaria mayor (9).

Por otro lado, la procalcitonina ha sido descrita como un marcador específico de infecciones bacterianas, que se eleva rápidamente en pacientes alcanzando concentraciones máximas a las seis horas, pudiendo permanecer elevada por 24 horas. Esta respuesta se ha relacionado con la gravedad de la infección en diversos estudios (10). La PCT ha demostrado elevarse de forma clara en casos de inflamación de causa infecciosa de manera más precoz que la PCR, correlacionándose con la gravedad y la mortalidad. La PCR tiene una sensibilidad del 78% y especificidad del 60% para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de inflamación, mientras que la procalcitonina es superior, con un 85% de sensibilidad y un 83% de especificidad para la misma tarea (11)

Sin embargo, el uso de este marcador en recién nacidos se ve limitado por la existencia de un pico fisiológico de este péptido durante las primeras 24-48 h de vida, con lo que la especificidad en ocasiones no supera el 65 % (12).

1.2 Descripción del problema

La sepsis neonatal es la situación clínica causada por la invasión de microorganismos patógenos en el torrente sanguíneo del neonato, que pueden ser bacterias, virus u hongos. Generalmente los patógenos proliferan en la piel o mucosas para luego llegar a la circulación, que gracias a la inmadurez inmunológica del recién nacido (RN) predispone a

una infección de gran severidad. La mortalidad de esta enfermedad puede alcanzar hasta del 20 – 60%. Se describe complicaciones frecuentes trastornos como neumonía, shock séptico o meningitis, que más de un tercio de las pacientes que sobreviven a esta enfermedad sufren secuelas neurológicas (13).

Según un estudio realizado en la ciudad de Cuenca, se encontró que la incidencia de la sepsis neonatal fue de 6.78 casos por cada 1.000 nacidos vivos (14). En países desarrollados como España la tasa de casos es significativamente menor, 3.4 casos por cada 1.000 nacidos vivos. Esto se debe a la aplicación de las recomendaciones para la prevención de enfermedades perinatales y de infecciones nosocomiales (15).

Como se mencionó, esta enfermedad es de difícil diagnóstico debido a su clínica inespecífica y la baja especificidad de los indicadores de laboratorio. En la actualidad la procalcitonina se la utiliza como el marcador más fiable para el diagnóstico de esta enfermedad (16).

Es un método sencillo para la identificación temprana de la enfermedad, que puede ser aplicada en centros de salud de menor complejidad. En muchos artículos se ha demostrado su eficacia, sobre todo frente a otros marcadores como la PCR (17), pero no se ha investigado a fondo su función como marcador pronóstico y su relación con el cuadro clínico de los pacientes.

El Ecuador, al ser un país en vías de desarrollo, esta enfermedad es de gran importancia para la salud pública por su alta mortalidad y sus graves complicaciones. Por lo tanto, se debe estudiar a profundidad esta patología, para buscar tratarla apropiadamente y prevenir sus

complicaciones. Frente a lo anteriormente expuesto nos debemos preguntar, ¿Posee utilidad la procalcitonina como factor pronóstico de sepsis neonatal? ¿Podría ser aplicada la medición de procalcitonina sérica para predecir la mortalidad de los pacientes afectados con sepsis neonatal? ¿Qué beneficios otorgaría la cuantificación rutinaria de la procalcitonina en pacientes ingresados a UCIN por sepsis neonatal?

1.3 Justificación

Por lo anteriormente descrito, resulta sumamente importante la instauración de un marcador de uso rutinario para la sepsis neonatal. El uso de procalcitonina como un marcador pronóstico de dicha enfermedad es recomendable, ya que no solamente permite valorar la gravedad de la enfermedad, sino que también sirve para verificar la eficacia de la terapia antibiótica.

La implementación de este marcador en centros de salud de menor complejidad no solo tendría implicaciones en el descenso de la morbilidad y mortalidad de esta patología, además serviría para racionalizar el uso de antibióticos, que se traduce en un descenso en gasto público.

1.4 Objetivos generales y específicos

1.4.1 Objetivo General

Identificar la relación que existe entre los niveles plasmáticos de procalcitonina y la gravedad de los pacientes con diagnóstico de sepsis en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital Roberto

Gilbert.

1.4.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la muestra estudiada.
- Conocer los signos y síntomas clínicos, resultados de los parámetros de laboratorio, y antecedentes maternos de los pacientes con sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatal.
- Establecer la relación existente entre los niveles plasmáticos de procalcitonina y la severidad del cuadro clínico de los pacientes con sepsis neonatal.
- Determinar la relación entre procalcitonina elevada y hemocultivos positivos.
- Comprobar la relación entre procalcitonina elevada y la mortalidad de la sepsis bacteriana del recién nacido.

1.5 Formulación de hipótesis.

La gravedad del cuadro clínico presentado por los pacientes con sepsis neonatal es directamente proporcional a los niveles plasmáticos de procalcitonina.

CAPÍTULO 2: MARCO REFERENCIAL

2.1 Sepsis neonatal

2.1.1 Concepto

La sepsis es una causa importante de mortalidad y morbilidad entre los recién nacidos. Aunque la incidencia en neonatos a término es relativamente baja, los resultados adversos son potencialmente serios, incluyendo la muerte del lactante. Esta enfermedad al tener graves consecuencias, debe ser considerada tempranamente por los doctores (18).

La sepsis neonatal afecta a los lactantes de menos de 28 días de nacidos y se manifiesta por signos sistémicos y aislados de la infección de patógenos del torrente arterial.

Esta patología se clasifica según la edad del recién nacido en el momento de la aparición de los síntomas. La sepsis neonatal temprana se caracteriza por la instauración de los síntomas a los 7 días de vida o antes. Algunas fuentes bibliográficas limitan esta clasificación a las infecciones que ocurren dentro de las primeras horas de vida. Este trabajo de investigación tomara en cuenta la primera definición. La sepsis neonatal tardía se define como el síndrome clínico que inicia después de los 7 días de vida hasta los 28 días (19).

Los recién nacidos con sepsis temprana típicamente presentan síntomas durante la hospitalización después del nacimiento. Los pacientes con sepsis tardía generalmente llegan al servicio de emergencias o son recién nacidos con prolongada hospitalización por comorbilidades.

2.1.2 Epidemiología

La incidencia de la sepsis neonatal es cerca de 5 casos por cada 1000 nacidos vivos, aunque este número varía según la definición que se tome de sepsis neonatal y la población estudiada.

Se sabe que la prevalencia de la enfermedad es inversamente proporcional a la edad gestacional del recién nacido, aunque la infección temprana ha presentado una disminución en los últimos años debido a la reducción de infecciones por estreptococo del grupo B. Esto es debido al uso de antibióticos profilácticos a la hora del nacimiento.

La incidencia de la enfermedad es mayor en recién nacidos pre-termino que en recién nacidos a término. Un estudio observacional reportó que la incidencia de sepsis neonatal temprana y tardía en neonatos pre-termino fue de 4.4 y 6.3 por cada 1000 nacidos vivos respectivamente (20).

Según un estudio realizado en la ciudad de Cuenca, se encontró que la incidencia de la sepsis neonatal fue de 6.78 casos por cada 1.000 nacidos vivos. La prevalencia de esta enfermedad es mucho mayor que en otros países debido a fallas en la aplicación de estrategias de prevención de enfermedades perinatales.

2.1.3 Fisiopatología

La infección de presentación temprana se debe a una transmisión vertical por ascenso del líquido amniótico contaminado o por una infección durante el parto vaginal de bacterias del tracto genital materno. La

corioamnionitis, que es la infección de las membranas que recubren el líquido amniótico y del mismo amnios, es una causa bien reconocida.

Las infecciones de presentación tardía pueden ser adquiridas por los dos mecanismos. El primero es por una transmisión vertical que es resultado de colonización neonatal por una infección tardía. Y la segunda es una transmisión horizontal que se debe al contacto con agentes de salud y fuentes ambientales.

Procedimientos que irrumpen la piel o mucosas, como un cateterismo intravascular, aumentan el riesgo de presentar una sepsis neonatal tardía. Hay que saber que la sepsis tardía no se asocia con complicaciones obstétricas.

2.1.4 Agentes etiológicos

La mayor parte de los agentes etiológicos son bacterias. Dentro de las bacterias más comúnmente aisladas en la presentación temprana y tardía de la enfermedad son Streptococo del grupo B y Escherichia coli. Aproximadamente dos tercios de los casos se deben a estos dos patógenos (21). Listeria monocytogenes es otra causa reconocida de sepsis de presentación temprana, aunque solo se presenta en casos esporádicos (22).

El Staphylococcus aureus, incluyendo S. aureus resistentes a la meticilina, es un patógeno potencial para la sepsis neonatal que tiene como puerta de entrada infección a piel, huesos, articulaciones o tejidos blandos. Otro potencial patógeno son los Enterococos, comúnmente

encontrado en neonatos pre-termino. En los infantes a término es una causa rara que debe ser investigada a fondo.

Bacterias gram-negativas como Klebsiella, Citrobacter spp, Pseudomona aeruginosa y Enterobacter se presentan en la presentación tardía de la enfermedad, y en los infantes con largas estadías en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN)

Staphylococcus coagulasa-negativos son una causa de infección nosocomial en neonatos, especialmente en los que tienen catéteres intravasculares. En infantes que no han tenido una estadía prolongada en el hospital, o que no se le haya realizado procedimientos invasivos se debe considerar que hubo contaminación de la muestra.

Los virus y hongos representan menos del 1% de agentes causales de esta enfermedad. Entre los virus causales de esta enfermedad están el Herpes virus simple, Enterovirus y Parechovirus. El hongo que más frecuentemente es aislado en esta patología es la Candida.

El patrón de patógenos etiológicos asociados a la sepsis neonatal ha variado con los años alrededor del mundo, esto se sospecha que fue causado por la utilización de profilaxis antibiótica para las infecciones perinatales causados por Estreptococos del grupo B. De esta manera podemos ver que en la década de 1990 las bacterias gram positivas eran las mayores causantes de esta enfermedad.

2.1.5 Factores de riesgo

El principal factor de riesgo materno que resulta en una infección temprana es la coriamnionitis (23). Otras causas maternas son el nacimiento antes de 37 semanas de gestación, estreptococos del grupo B

(SGB) que han colonizado membranas y una ruptura de membrana por más de 18 horas. Es conocido que después de las 18 horas el riesgo aumenta 10 veces.

En la actualidad, el uso de la profilaxis antimicrobiana intraparto materna (PAMI) ha hecho que el riesgo de una enfermedad invasiva asociada al SGB se haya reducido entre un 80-86%. En contraste, otros estudios han encontrado que las infecciones Gram negativos aumentan, siendo los infantes con bajo peso al nacer los más afectados.

El bajo nivel social y económico de la madre, la falta de control prenatales adecuados, una nutrición deficiente durante el proceso de gestación, entre otros factores, se han visto fuertemente asociados al riesgo de presentar sepsis neonatal.

2.1.6 Manifestaciones clínicas

La observación clínica de los síntomas y la vigilancia de los signos vitales es parte importante del manejo y el enfoque que se debe tomar a la situación clínica presentada por los neonatos con sepsis. La mayoría de los síntomas se presentan en las primeras 48 horas, siendo menos evidente antes de las 24 horas de iniciado el cuadro.

La clínica varía desde síntomas sutiles hasta un profundo choque séptico. Debido a que es común que las manifestaciones de la enfermedad sean sutiles, se debe tener un alto índice de sospecha a la aparición de los mismos (24). Estos hallazgos clínicos podríamos agruparlos en síntomas:

1. Neurológicos: irritabilidad, somnolencia, convulsiones, letargia. El síntoma más común es el rechazo a la succión, presentado por cerca del 28% de pacientes.

2. Respiratorios: signos de dificultad respiratoria, desaturación de oxígeno, apnea o cianosis de causa no cardiogénica.

3. Gastrointestinales: intolerancia a la vía oral (vómito o poca aceptación), hepatomegalia, distensión abdominal, vómitos, diarreas. La ictericia es un síntoma común.

4. Cardiovasculares: taquicardia, mala perfusión; hipotensión.

5. Alteraciones de la termorregulación: fiebre o hipotermia.

6. Metabólicos: hipoglucemia o hiperglucemia, además de evidencia de ictericia, "mal aspecto general".

Los síntomas y signos de esta patología varían según la edad gestacional. Los neonatos de menos de 48 horas vida febriles generalmente provienen de una madre con mal estado general y signos de infección, aunque es más común la hipotermia en estos casos. Por otro lado, los neonatos con más de 48 horas de edad, que han estado en contacto con la comunidad tienen un cuadro progresivo y lento.

Se debe sospechar de infección viral si se presenta erupciones cutáneas, disfunción hepática, signos de meningoencefalitis, falla miocárdica, compromiso neurológico como convulsiones o letargia persistente.

2.1.7 Métodos diagnósticos

El mayor reto para el correcto manejo de la sepsis neonatal es realizar un diagnóstico de forma temprana. A diferencia de los pacientes adultos, los neonatos suelen presentar un cuadro clínico inespecífico.

Complicaciones comunes en los pacientes prematuros como son las malformaciones cardíacas, malformaciones congénitas, síndromes cromosómicos o síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido cursan con una sintomatología similar a la sepsis neonatal, que incluso llega a ser indiferenciable clínicamente.

Pruebas de laboratorio como proteína C reactiva (PCR), la fórmula leucocitaria y la procalcitonina (PCT) si bien se utilizan para el diagnóstico de esta enfermedad, tienen un alcance limitado. Otros parámetros que indican posible infección, pero son poco específicos son la neutropenia y el índice neutrófilos inmaduros y totales.

La PCR es conocido por tener un valor predictivo negativo alto, por lo que se ha planteado como una herramienta para verificar la eficacia del manejo de la sepsis neonatal y limitar el tiempo de duración de la antibioterapia. Este marcador se ve limitado por el uso de esteroides, como los glucocorticoides, antes del parto, ruptura prematura de membranas y la edad gestacional del paciente.

Por todo ello, el diagnóstico de esta enfermedad suele necesitar la combinación de múltiples pruebas de laboratorio, en lugar de solo un parámetro. Además, se han propuesto la utilización de nuevas pruebas, en respuesta a la baja sensibilidad de las anteriores, como el uso de marcadores de la inflamación como la citometría de flujo, medición de angiopoyetina y la estimación de perfiles de citoquinas. Estas pruebas,

aunque han demostrado mayor especificidad y sensibilidad no están en nuestro medio o son sumamente costosas.

El hemocultivo es el “gold standar” para diagnosticar la sepsis en el periodo neonatal, debido a que no solo confirma la infección en el torrente sanguíneo, también lo identifica y lo aísla para su estudio ulterior. Sin embargo, esta prueba tiene una baja tasa de positividad y es susceptible a la contaminación por el personal médico. Se recomienda que el volumen sanguíneo extraído sea de 1ml, con esta cantidad la sensibilidad de la prueba es de 40% (25)

En nuestro medio se suele recolectar menos de 0.5 ml, debido a que es difícil tomar mayores volúmenes de sangre debido al tamaño del paciente y la presencia de inestabilidad hemodinámica, complicación común de la sepsis neonatal. Se recomienda realizar hemocultivos seriados para solucionar los problemas anteriormente mencionados.

Se ha sugerido el uso de la reacción en cadena de la polimerasa para mejorar el diagnóstico de esta patología. Entre las ventajas de este procedimiento están que se necesita poco volumen sanguíneo y que es capaz de detectar el agente causal después de haber iniciado la antibioterapia empírica. Esta herramienta está en estudio en la actualidad y de ser aprobada significaría un gran avance para el manejo de esta enfermedad. En nuestro país esta prueba no se utiliza de forma rutinaria y muy pocos laboratorios tienen la tecnología ni el personal necesario para realizarlo.

Todos estos inconvenientes a la hora de diagnosticar la enfermedad crean una gran duda en los médicos encargados que, ante la

incertidumbre y el temor de un posible deterioro del cuadro clínico, suelen clasificar una patología con síntomas inespecíficos como sepsis y dar inicio a la antibioticoterapia empírica sin tener claro el diagnóstico. Aunque esta conducta es aceptable al inicio, se debe constatar que todos los casos de sepsis tengan un diagnóstico sólido, basado en pruebas clínicas, debido a que no se aconseja el uso de antibióticos indiscriminadamente.

Estadías prolongadas en las unidades de cuidados intensivos y el uso continuado de antibióticos de amplio espectro se ha asociado a la resistencia a los antibióticos utilizados en la sepsis neonatal. Así mismo, se ha descubierto una fuerte relación entre el uso de antibióticos empíricos de amplio espectro y complicaciones como enterocolitis necrotizante y candidiasis invasiva que pueden llevar hasta la muerte.

Los neonatos con síntomas y signos de sepsis requieren una evaluación temprana para de esta manera iniciar la terapia antibiótica en una etapa temprana de la enfermedad. Para el diagnóstico se tomará en cuenta las manifestaciones clínicas antes señaladas, los signos vitales, antecedentes maternos y el análisis de muestras biológicas (26).

1. Valorar antecedentes maternos de riesgo.
2. Examen físico.
3. Análisis de laboratorio
 - ✓ Hemocultivo
 - ✓ Muestra de líquido cefalorraquídeo (Se busca pleocitosis)
 - ✓ Biometría hemática completa
 - ✓ Proteína C reactiva
 - ✓ Procalcitonina

✓ Cultivo de orina

4. Pruebas de imágenes como radiografía estándar de tórax.

Si el neonato tiene síntomas de sepsis se debe indicar terapia antibiótica empírica, después de haber extraído muestras para cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y aspirado faríngeo (si esta intubado).

Tomando en cuenta la baja sensibilidad del hemocultivo y la dificultad de aislar un agente patógeno, Haque et al propusieron criterios para la sepsis neonatal tardía, basadas en las variables clínicas y parámetros del laboratorio. Los criterios para definir los grados de certeza de sepsis neonatal fueron creados en un consenso internacional por expertos en esta patología. Su objetivo es homogenizar los criterios para definir sepsis, pero a su vez aceptan que existe dificultad a la hora de realizar el diagnóstico por lo que permiten diferentes grados de certeza (27)

VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO USADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS EN RECIÉN NACIDOS*

Variable clínica	<p>Inestabilidad de temperatura</p> <p>Frecuencia cardíaca > 1DS por encima de lo normal para la edad (≥ 180 latidos/min, ≤ 100 latidos/min)</p> <p>Frecuencia respiratoria (>60 respiraciones/min) más quejido o desaturación</p> <p>Letargia o alteración del estado mental</p> <p>Intolerancia a la glucosa (glucosa en sangre > 10mmol/L)</p> <p>Intolerancia alimentaria</p>
Variable hemodinámica	<p>Presión arterial 2DS por debajo de lo normal para la edad</p> <p>Presión sistólica < 50mm Hg (recién nacido día 1)</p> <p>Presión sistólica < 65mm Hg (infantes ≤ 1 mes)</p>
Variable de perfusión tisular	<p>Llenado capilar > 3 segundos</p> <p>Lactato en plasma > 3 mmol/L</p>
Variable inflamatoria	<p>Leucocitosis (Leucocitos > $34,000 \times 10^9/L$)</p> <p>Leucopenia (Leucocitos < $5,000 \times 10^9/L$)</p> <p>Neutrófilos inmaduros > 10% **</p> <p>Tasa de neutrófilos inmaduros/totales > 0.2 †</p> <p>Trombocitopenia < $100,000 \times 10^9/L$</p> <p>Proteína C-reactiva (PCR) > 10 mg/dL o > 2DS por encima del valor normal ‡</p> <p>Procalcitonina > 8.1 mg/dL o 2DS por encima del valor normal</p>

* Modificado de Haue KN. 2005 (23):

Grafico 1: Variables clínicas y de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de sepsis neonatal

La “sepsis confirmada” es aquella en la que hay los signos y síntomas típicos del cuadro clínico y un hemocultivo positivo. Este escenario es considerado el ideal, pero la mayoría de las veces es imposible aislar el agente causal de la enfermedad en el cultivo.

En los casos donde no es posible aislar el agente causal, se diagnostica mediante la sospecha clínica y los parámetros de laboratorio. En aquellos pacientes donde existen 2 o más parámetros de laboratorio alterados es considerada como una “sepsis probable”, lo que señala una probable sospecha de sepsis, aunque no se haya logrado aislar patógenos en el hemocultivo.

Por otro lado, si el paciente no cumple con los dos parámetros de laboratorio alterados, pero tiene una medición de proteína C reactiva (PCR) por encima de 10 mg/dl se considera una “sepsis posible” que, aunque indica un menor rango de certeza no puede ser descartado el diagnóstico. Los dos casos anteriores precisan tratamiento con antibióticos de amplio espectro (28).

Cualquier cuadro clínico que no cumpla los criterios clínicos o de laboratorio será catalogada como una “sepsis descartada”.

2.1.8 Tratamiento

En lo referente a la terapia con antibióticos se debe diferenciar el manejo inicial, que será aplicado a partir del momento del diagnóstico, así no sea confirmada por hemocultivo, de la forma más precoz posible. Posteriormente se dirigirá el esquema de tratamiento según el diagnóstico definitivo.

Los antibióticos que se utilizan para el tratamiento definitivo deben ser acorde con los resultados del antibiograma, de acuerdo a la sensibilidad y resistencia presentada por el microorganismo aislado. Se recomiendan una combinación entre ampicilina, pues es efectiva contra *S.faecalis* y *S.agalactiae*, y gentamicina que es útil contra *E.coli*.

Los antibióticos aminoglucosidos son tóxicos para los riñones y el aparato vestibular, por lo que se aconseja monitorizar su uso en neonatos prematuros mediante la medición seriada de sus valores séricos. Se ha visto que el uso de dosis elevadas, pero en intervalos de 1 día entre dosis mantiene la función bactericida y además se ven minimizados los efectos adversos renales y vestibulares.

Esta antibioterapia empírica se debe mantener hasta que se llegue al diagnóstico con certeza y obtengamos los resultados del cultivo y el antibiograma. Una vez indentificado el agente etiológico mediante las muestras biológicas del paciente, ya sea sangre, liquido cefalo raquídeo u orina; se escogerán antibióticos específicos para los microorganismos aislados.

La duración del manejo terapéutico por lo general son 2 semanas. Sin embargo, si el paciente presenta una buena evolución del cuadro clínico, se recomienda el control seriado de la proteína C reactiva para acortar el tratamiento. Si la proteína C reactiva se presenta en rangos normales en dos mediciones separado por 48 horas, se puede considerar suspender la antibioterapia.

En los casos de sepsis neonatal vertical se debe continuar la terapia empírica hasta que haya mejoría clínica y el resultado del hemograma sea negativo en dos controles separados por 2 días. Para las sepsis sin cultivo positivo no existe un consenso sobre el tratamiento, pero por norma se recomienda continuar el tratamiento con antibióticos por 10 días.

Entre las complicaciones de esta enfermedad tenemos la insuficiencia respiratoria, la anemia, la coagulopatía intravascular diseminada (CID), shock séptico, la trombopenia y la falla multiorganica.

Se debe tratar estas complicaciones de manera temprana y oportuna, pues representan una seria amenaza para la vida del paciente.

Los pacientes que se encuentren inestables hemodinamicamente, apneas, con signos de bajo gasto cardiaco, shock, hipertensión pulmonar, y disminución del sensorio se les debe brindar soporte ventilario. El objetivo de este es mantener una adecuada y efectiva oxigenación tisular y ventilación alveolar.

En el caso de que el paciente presente anemia se utilizaran concentrado de hematíes, si presenta plaquetopenia se debe aplicar concentrado de plaquetas. Los recién nacidos con coagulación intravascular diseminada diagnosticada se debe aplicar rápidamente plasma fresco 10 a 15 ml/kg.

Tomando a consideración la fisiopatogenia del shock séptico, el manejo iniciara con la reposición del volumen, mejorar la función de bombeo del corazón, y evitar el aumento en las resistencias periféricas vasculares. Se suele utilizar para la reposición de líquido plasma fresco congelado y luego suero fisiológico o suero glucosado hasta mantener la presión venosa central estable y en parámetros estables.

La medición de la presión arterial no es confiable debido a que en el inicio del shock séptico existe una vasoconstricción periférica que puede enmascarar los síntomas de depleción del volumen sanguíneo. Está contraindicada el uso de albumina para contrarrestar la depleción del volumen plasmático pues se ha visto que los cristaloides, como la solución salina o lactato de Ringer, son más eficaces y poseen menos efectos adversos. Entre los efectos adversos de la albumina esta la reacción anafiláctica y la inactivación del surfactante alveolar.

El siguiente apartado tratara las dosis antibióticas recomendadas por la sociedad española de neonatología (29):

❖ Sepsis neonatal temprana

El régimen empírico en recién nacidos a término o pre-temino es ampicilina intravenosa 150 mg/kg/ dosis cada 12 horas y gentamicina intravenosa 4 mg/kg/dosis cada 24 horas. Esta combinación es útil en la mayoría de patógenos relacionados con la sepsis neonatal como Estreptococo del grupo B, E. coli, listeria y enterococos.

Se le agrega cefalosporinas de tercera generación al régimen anterior en infantes donde se sospecha meningitis o se encuentran en estado crítico con factores de riesgo maternos asociados.

❖ Sepsis neonatal de aparición tardía

Adquirida en la comunidad

Se recomienda el esquema de Ampicilina intravenosa 75 mg/kg/dosis cada 6 horas y gentamicina intravenosa 4mg/kg/ dosis cada 24 horas. Al igual que con la infección temprana, se recomienda que se adicione cefalosporina de tercera generación a infantes con sospecha de meningitis.

Neonatos hospitalizados desde el nacimiento

Estos pacientes tienen mayor riesgo de ser infectados por organismos multiresistentes. Se utiliza el esquema anterior, pero se la vancomicina se agrega en sustitución a la ampicilina. La dosis de vancomicina se calcula según la creatinina sérica (30):

Creatinina Sérica	Dosificación
<0,7 mg / dL	15 mg / kg / dosis IV cada 12 horas
0,7 a 0,9 mg / dL	20 mg / kg / dosis IV cada 24 horas
1 a 1,2 mg / dL	15 mg / kg / dosis IV cada 24 horas
1,3 a 1,6 mg / dL	10 mg / kg / dosis IV cada 24 horas
> 1,6 mg / dL	15 mg / kg / dosis IV cada 48 horas

Tabla 1: Dosificación de vancomicina

2.2 Procalcitonina

2.2.1 Definición

La procalcitonina es el precursor de la calcitonina, es secretado por las células C de la tiroides y neuroendocrinas del pulmón. En situación de sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) este marcador se secreta en diversos órganos como el hígado, bazo, testículos, la grasa o el encéfalo. Esta sobreproducción genera niveles alterados en la medición. Diversos estudios han señalado la procalcitonina como un marcador certero para detectar infecciones bacterianas sistémicas (31).

2.2.2 Utilidad clínica

Una de las propiedades de la procalcitonina es que su cantidad disminuye en inflamaciones cuya causa no es por infección, y en infecciones provenientes de virus, pero si la infección es de origen bacteriana, esta aumenta. Esto permite diferenciar las causas de una enfermedad, ya que sus cambios de concentración sérica son de manera

rápida y pronta, además su estabilidad ayuda a determinar con facilidad si es fuente vírica o bacteriana. A diferencia de las proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR) o la proteína C reactiva PCR, la procalcitonina tiene mayor eficiencia y beneficio para diferenciar la causa de una meningitis en niños, ya sea bacteriana o vírica.

También se ha encontrado que la inflamación sistémica, la cual influye en la patogenia de la sepsis, puede ser medida por la cantidad de procalcitonina en el cuerpo. La procalcitonina contribuye de manera secundaria en la cascada de la inflamación, similar a las citosinas pro-inflamatorias, sosteniendo y amplificando la respuesta. Al igual que la interleucina 6(IL-6), su cantidad ayuda a identificar la seriedad de la enfermedad e identificar la etiología bacteriana.

Los parámetros de la procalcitonina varían según la edad del lactante, como se ve en la siguiente tabla (32):

Horas de vida	Niveles séricos
Menos de 12 horas de vida	Hasta 8.00 ng/ml
Menos de 30 horas de vida	Hasta 21.00 ng/ml
Menos de 42 horas de vida	Hasta 8.00 ng/ml
Menos de 48 horas de vida	Hasta 2.00 ng/ml

Tabla 2: Parámetros de laboratorio de procalcitonina según la edad del neonato.

2.3 Indicadores de laboratorio

2.3.1 *Leucocitosis*

Los leucocitos son células sanguíneas encargadas de la defensa contra la infección bien como productoras de anticuerpos (linfocitos) o participando en la fagocitosis de microorganismos intracelulares o encapsulados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos). Además, los eosinófilos también participan en reacciones de hipersensibilidad.

Bajo el efecto de la Interleucina 8, en reacción a una infección bacteriana, se puede distinguir una neutropenia, luego una mielema y finalmente una polinucleosis neutrófila. A causa de la cohesión de los polinucleares al endotelio vascular y su posterior marginación, la neutropenia aparece temprano, pero es rápidamente transitoria. Hay que acotar que esta neutropenia es diferente a la que se ve en infecciones virales. De igual manera, la mielema es complicada de interpretar, se encuentra de manera común en el recién nacido, pero es una manifestación fugaz. Si se encuentra una cantidad mayor a $15.000/\text{mm}^3$ de neutrófilos en la sangre del niño, se puede aceptar con una alta sensibilidad la existencia de infección bacteriana, pero con la particularidad de que su especificidad es deficiente. La sensibilidad de este indicador se haya en el rango de 29-61% y su especificidad entre el 44-63%, en el periodo neonatal.

2.3.2 *Hemocultivo*

El cultivo sanguíneo microbiológico o hemocultivo es el examen de confirmación para los casos de septicemia y sepsis. Se define como el cultivo microbiológico de la sangre obtenida por una o varias punciones en lugares diferentes del cuerpo.

Se utiliza este tipo de cultivo cuando hay sospecha de infección, pero no hay un origen claro o para aislar el agente etiológico en una sepsis probable. Entre los síntomas más comunes de una infección sin foco está el alza térmica mayor a 38.5 grados centígrados o hipotermia, cuadros de abdomen doloroso, uso de drogas intravenosas o el antecedente de enfermedades inflamatorias sistémicas, como endocarditis bacteriana.

Sin embargo, hay que considerar que el hemocultivo posee una baja sensibilidad, y además es complicado extraer una muestra sanguínea idóneas en neonatos. Solo el personal calificado debe realizar esta prueba. Además, factores como el inicio de la terapia antibiótica empírica o la contaminación de la muestra pueden dar resultados erróneos.

2.3.3 Urocultivo

Es el cultivo de una muestra de orina para la detección de infección en las vías urinarias altas o bajas. Así mismo es capaz de detectar la bacteriuria asintomática, que es la infección del tracto urinario sin síntomas.

Esta prueba es positiva cuando la presencia de bacterias está por encima de 100.00 unidades formadoras de colonias (UFC) por 1 ml. La piuria, que es la presencia de leucocitos en la orina, junto con la bacteriuria son datos importantes para un urocultivo válido. Como excepción a la regla esta la bacteriuria asintomática donde no se encuentra piuria.

Los falsos positivos de este tipo de cultivo ocurren cuando se recoge la muestra luego del uso de antibióticos sistémicos, lavado de

genitales con jabones antisépticos, uropatía obstructiva o incluso en pacientes con poliuria. Se recomienda que la toma de la muestra sea después de un lavado sencillo de los genitales con agua, con el chorro intermedio y evitar tocar los bordes del recipiente con la piel. En pacientes pediátricos donde no poseen control de los esfínteres se recomienda la punción suprapúbica guiada por ecografía o el uso de un catéter vesical.

2.3.4 Proteína C reactiva (PCR)

El aumento en la concentración de la PCR en una gran diversidad de estados inflamatorios o daño tisular hacen que la PCR sea un elemento importante dentro de los factores de respuesta de la fase aguda. Puede llegar a concentraciones de hasta 100 o más veces su valor normal y es sintetizada por las células hepáticas (hepatocitos) en respuesta a la liberación de citosinas por parte de glóbulos blancos (leucocitos) activados. Durante la fase neonatal es utilizada como marcador de infección. La concentración de PCR en el neonato no está influenciada por la concentración materna debido a que no pasa por la placenta. Desde el comienzo de la infección, el valor de la PCR aumenta con el tiempo y su umbral máximo llega a las 24-48 horas. Es debido a esto que se recomienda mediciones repetidas.

Las concentraciones de PCR pueden llegar desde 100mg/l hasta 300 mg/dl en las infecciones bacterianas. Estudios recientes concluyen en un gran provecho en la determinación de la PCR para evaluar la eficacia del tratamiento con antibióticos. A su vez, la concentración inicial de PCR se correlaciona con el tiempo de duración del tratamiento.

2.4 Definiciones importantes

Sepsis

En el 2016 la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) Y LA Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) definieron sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección.

Neonato

Es un lactante con menos de 28 días de vida. Pueden ser neonatos pre-termino si nacieron antes de la semana 37, a término si nacieron entre la semana 37 y 42 y pos-termino si nacieron después de la semana 42.

Proteína C reactiva

Es un marcador sérico producido por el hígado que se eleva en la inflamación, incluyendo sepsis. Aunque se eleva en otros trastornos como distres fetal, fiebre materna, aspiración de meconio y asfixia perinatal. Una toma de este marcador no es suficiente para el diagnóstico, pero eleva el índice de sospecha.

Biometría hemática

También llamada citometria hemática, es el examen de laboratorio más solicitado y de mayor utilidad en la actualidad. Se debe a que en este estudio se analizan los glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos.

Leucocitosis

Es la condición clínica que condiciona una elevación de los leucocitos en la muestra sanguínea. Esto sucede típicamente en procesos inflamatorios, infecciosos, estrés fisiológico, y trastornos hematológicos.

Cultivos de muestras biológicas

Es un procedimiento donde se induce a la multiplicación de microorganismos ya sean bacterianos, virus u hongos. Se puede realizar sobre cualquier secreción biológica.

Proteína C reactiva

Es una proteína plasmática producida en el hígado, la misma que se eleva en casos de inflamación sistémica. Forma parte de los llamados “reactantes de fase aguda”.

2.5 Aspectos legales

La presente investigación no mantiene ninguna clase de intervención con los pacientes de la sala de cuidados intensivos neonatales del hospital Dr. Roberto Gilbert. Por lo mismo, no es indispensable solicitar consentimiento informado a los pacientes. Sin embargo, el estudio cuenta con la autorización del Doctor Luis Barrezueta, director de docencia del hospital, para la recolección de los datos que sustenten la presente investigación.

Esta investigación se rige bajo el artículo el artículo 350 de la constitución de la república del Ecuador que señala: El sistema de educación superior tiene como finalidad la formación académica, científica, profesional, y tecnológica; junto con la innovación, promoción, desarrollo y difusión de culturas y saberes; la construcción de soluciones para los problemas del país, en relación con los objetivos del régimen de desarrollo humano.

Además, el estado ecuatoriano garantiza el derecho investigar en centros de salud y docencia, como es el hospital de niños Roberto Gilbert. Según la ley orgánica de la educación en el artículo 350: las instituciones

del sistema de educación superior deben fomentar las relaciones interinstitucionales entre; universidades, politécnicas, institutos técnicos y tecnológicos, centros pedagógicos, centros de artes y conservatorios musicales superiores nacionales e internacionales, con el fin de facilitar la movilidad de docentes, estudiantes, e investigadores y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, investigativas y de vinculación con la sociedad.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la investigación

3.1.1 *Tipo de investigación y enfoque*

Se llevó a cabo una investigación no experimental (observacional) de enfoque cuantitativo transversal y retrospectivo de alcance correlacional con los pacientes que fueron ingresados en el área de cuidados intensivos neonatal del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert con el diagnóstico de sepsis neonatal en el periodo de junio a diciembre del año 2016.

El presente estudio es de tipo no experimental debido a que no se realiza intervención, ni manipulación de variables y se observa al fenómeno estudiado en su contexto natural. Además, según la dimensión temporal es de corte transversal, dado que los datos se recolectan en un tiempo único.

El presente trabajo cuenta con las siguientes variables investigación:

- ❖ Variable independiente: Antecedentes maternos, clínica del paciente, estancia hospitalaria, signos vitales del recién nacido, indicadores de laboratorio.
- ❖ Variable dependiente: Niveles séricos de procalcitonina

3.1.2 Conceptualización y matriz de operacionalización de las variables.

	Variable de investigación	Conceptualización	Indicadores	Instrumento de medición
Variable independiente	Antecedentes maternos	Son todas aquellas enfermedades que la madre presento durante el embarazo o el parto.	<ul style="list-style-type: none"> • Coriamnionitis • Ruptura prematura de membrana • Infección en genitales • Infección de vía urinaria baja • Infección materna 	Historia clínica obstétrica de la madre
	Clínica del paciente	Es el conjunto de síntomas característicos de una enfermedad que el paciente refiere.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia • Taquipnea • Rechazo a la succión • Ictericia • Hepatomegalia • Manifestaciones neurológicas • Manifestaciones digestivas 	Historia clínica del recién nacido
	Signos vitales del	Son elementos, característicos	<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad temperatura 	Historia clínica del

	paciente	de una patología, que el medico puede percibir a la hora del examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardiaca • Frecuencia respiratoria • Presión arterial 	recién nacido
	Estancia hospitalaria	Es el tiempo que paciente permanece ingresado en un establecimiento de salud.	<ul style="list-style-type: none"> • Días de hospitalización. Para esta investigación se tomarán en cuenta aquellos neonatos con más de 6 días de hospitalización. 	Historia clínica del recién nacido
	Indicadores de laboratorio	Son los exámenes de laboratorio. Estas pruebas examinan muestras de orina, sangre, heces o líquido cefalorraquídeo para determinar si los indicadores están parámetros adecuados.	<ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática • PCR • PCT • Hemocultivo • Cultivo de líquido cefalorraquídeo • Cultivo de orina 	Análisis de muestras biológicas

Variable dependiente:	Pro calcitonina	Es el precursor de la calcitonina. Es un reactante de fase aguda que se utiliza para la identificación de patologías bacterianas severas y procesos inflamatorios. También se eleva levemente en infecciones virales y neoplasias.	Cuantificación sérica de los niveles del marcador	Análisis de muestras sanguíneas.
------------------------------	-----------------	--	---	----------------------------------

3.2 Población y muestra

La población del presente estudio son todos los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal del hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de la ciudad de Guayaquil de junio a diciembre del 2016.

Entre los criterios de inclusión se encuentran aquellos neonatos con diagnóstico de ingreso de sepsis neonatal en el periodo de estudio en los cuales se pueda recoger las variables objetos de estudio, que sean neonatos a término de más de 48 horas de vida extrauterina sin

patologías cromosómicas diagnosticadas o malformaciones congénitas y que se mantengan hospitalizados más de 6 días.

Entre los criterios de exclusión se incluyen aquellos neonatos que no cumplan todos los criterios de estudio, que tengan menos de 48 horas de vida extrauterina y menos de 6 días de hospitalización, que presenten algún síndrome cromosómico, que sean pretermino o que hayan fallecido por causas ajenas a la patología por estudiar.

3.3 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.

3.3.1 Obtención de la información

Por medio de la aprobación del Doctor Luis Barrezueta, director de docencia del hospital Roberto Gilbert, se solicitó en el área de estadística un listado de historias clínicas con los respectivos nombres de los neonatos que fueron ingresados en el área de UCIN en el periodo de estudio, según los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos.

El universo de esta investigación consto de 734 pacientes. Se calculó la muestra estadísticamente significativa de 253 neonatos con la fórmula para determinar la muestra conociendo el número de la población, pero se recolecto los datos de 100 neonatos que cumplían con todos los criterios de inclusión.

En el sistema “Servinte” se extrajo información de las historias clínicas de donde se obtuvo los datos de las variables anteriormente descritas que sustenten la investigación, guardando la confidencialidad de los pacientes.

3.3.2 *Procesamiento de la información*

Por medio del análisis de la información proporcionada por la historia clínica y datos de laboratorio, se determinó el diagnóstico de sepsis y se identificó las características del cuadro clínico de la enfermedad para estudiar su relación con los niveles plasmáticos de la procalcitonina. Se tabulo en una matriz en el programa Excel 2016 la información acerca de los síntomas presentados a la hora del ingreso, antecedentes maternos, parámetros de laboratorio como son la leucocitosis y PCR, cultivos positivos demostrados y signos vitales como frecuencia cardiaca, temperatura, pulso etc. Además de la medición de la procalcitonina en sangre.

Esta información recolectada fue posteriormente reunida en una base de datos con el programa estadístico IBM SPSS versión 21 (2012) y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos.

Para el procesamiento de la información obtenida se empleó el método estadístico acorde al tipo de variable a relacionar. Se exploró la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas generando histogramas y usando el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una $p > 0,05$ según dicho test y mediante una evaluación visual de los histogramas.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-

Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente.

Para evaluar la diferencia de los promedios de las variables independientes en relación a una variable con más de 2 valores para esa variable, se utilizó ANOVA o el test de Kruskal Wallis según sea apropiado.

Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se llevó a cabo la determinación del coeficiente ρ de Spearman para determinar así la fuerza y dirección de asociación con su significancia estadística si existiera. Se determinó como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%.

3.4 Aspectos éticos

El presente estudio no representa ningún riesgo para los pacientes de la población estudiada, ya que la información utilizada fue extraída de las historias clínicas pediátricas del hospital Roberto Gilbert. Este estudio, aunque se realizó en población pediátrica, no fue necesario pasar por comités de ética o la realización de consentimientos informados, debido a que no se tiene contacto directo con el neonato en ningún momento de la investigación.

La información proporcionada por este estudio es veraz y fidedigna, no hubo manipulación de la información de ningún tipo, con el propósito de confirmar la hipótesis.

Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados

Fueron ingresados a la sala de cuidados intensivos neonatales 734 pacientes de junio a diciembre del año 2016, de los cuales 100 cumplían con los criterios de inclusión de este estudio.

Se tomó en cuenta dentro del cuadro clínico de la sepsis neonatal los signos y síntomas clínicos que motivaron el ingreso del paciente, así como los exámenes de laboratorio y la estancia hospitalaria, ya que se pretende estudiar la enfermedad como una entidad completa. Se definió la procalcitonina plasmática alterada por encima de 0.5 ng/ml, debido a que se tomó en cuenta los rangos del laboratorio del hospital de niños Roberto Gilbert.

Los resultados fueron los siguientes:

Grafico 2: Distribución de sexos: Se observa que el 49% de los pacientes eran de sexo femenino y el 51% era masculino. Esto detalla que no hubo una diferencia importante entre ambos sexos.

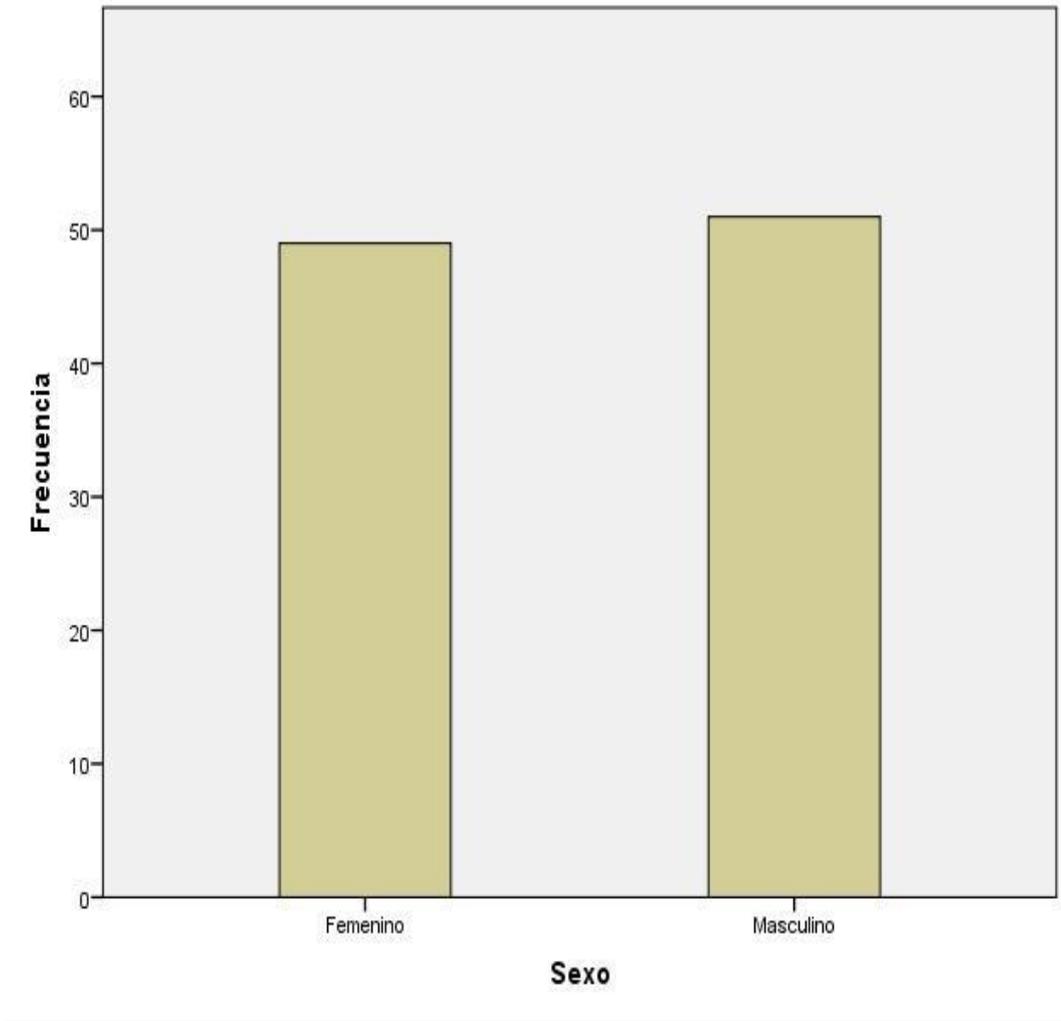


Gráfico 2: Distribución de sexos

Tabla 3: Se detalla las características de la población, donde se encontró un promedio de edad en días de 8.

<i>Edad (días); media ± DE</i>	8 ± 8
--------------------------------	-------

Tabla 3: Edad media de la población

Tabla 4: En la recolección de datos, se tomó en cuenta los tres síntomas principales por cada paciente y se observó que la fiebre fue el síntoma predominante con 67%, el siguiente fue el rechazo a la succión con 66%, de ahí tenemos la irritabilidad neurológica con 46% de los pacientes afectados con este síntoma.

<i>Características Clínicas</i>		<i>N= 100</i>
	<i>Rechazo a la succión</i>	66,0%
	<i>Convulsión</i>	14,0%
	<i>Vómito post prandial</i>	23,0%
	<i>Irritabilidad</i>	46,0%
<i>Ictericia (28%)*</i>	Zona 1	7,0%
	Zona 2	11,0%
	Zona 3	9,0%
	Zona 4	1,0%
	<i>Dificultad respiratoria</i>	30,0%
	<i>Cianosis</i>	13,0%
	<i>Letargia</i>	21,0%
	<i>Fiebre</i>	67,0%
	<i>Hematoquezia</i>	12,0%

* Categorías en % del total n=100.

Tabla 4: Distribución de los síntomas presentados el ingreso.

Grafico 3: distribución de signos clínicos encontrados al ingreso, según el sexo. Se encontró que para la población femenina la media de la saturación fue de 98%, la media de temperatura fue de 38 grado centígrados, frecuencia cardiaca fue de 138 latidos por minuto y la frecuencia respiratoria fue de 45 respiraciones por minuto.

Para la población masculina la media de la saturación fue de 98%, la media de temperatura fue de 38 grado centígrados, frecuencia cardiaca fue de 139 latidos por minuto y la frecuencia respiratoria fue de 48 respiraciones por minuto.

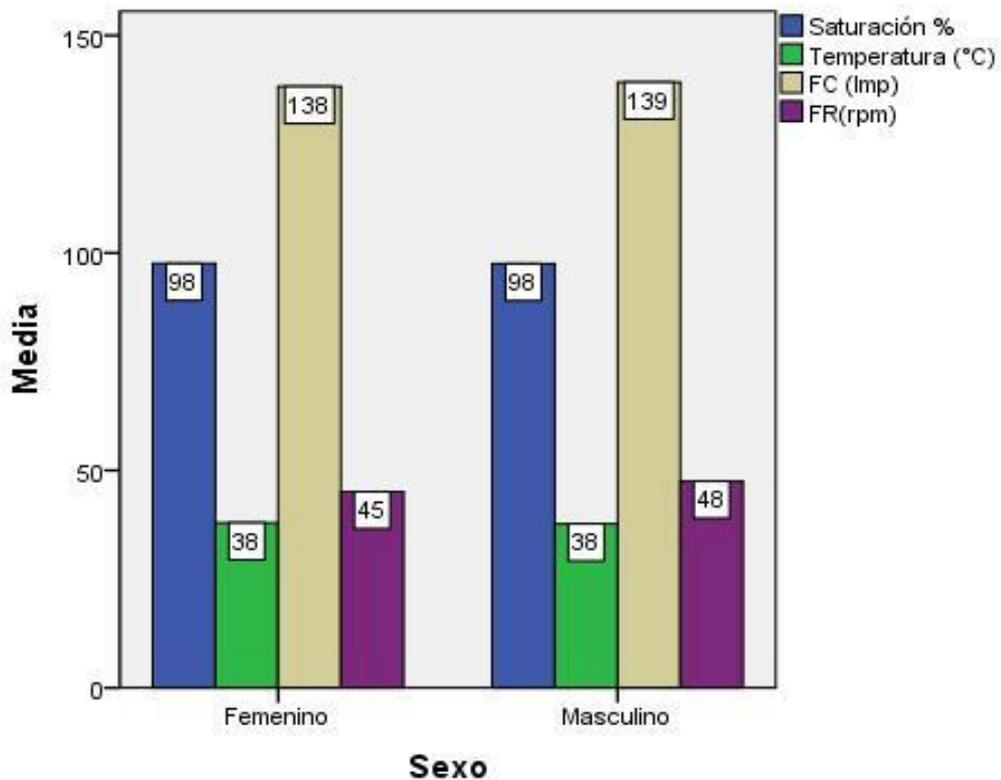


Grafico 3: Distribución de signos clínicos encontrados

Grafico 4: distribución de antecedentes maternos de riesgo. De la cual la población estudiada tuvo infecciones de vías urinarias 66%, infecciones genitales 54 %, ruptura prematura de membranas 15%, corioamnionitis 6% y otras enfermedades maternas 8%. De toda la población estudiada 19 pacientes no tenían antecedentes maternos de riesgo.

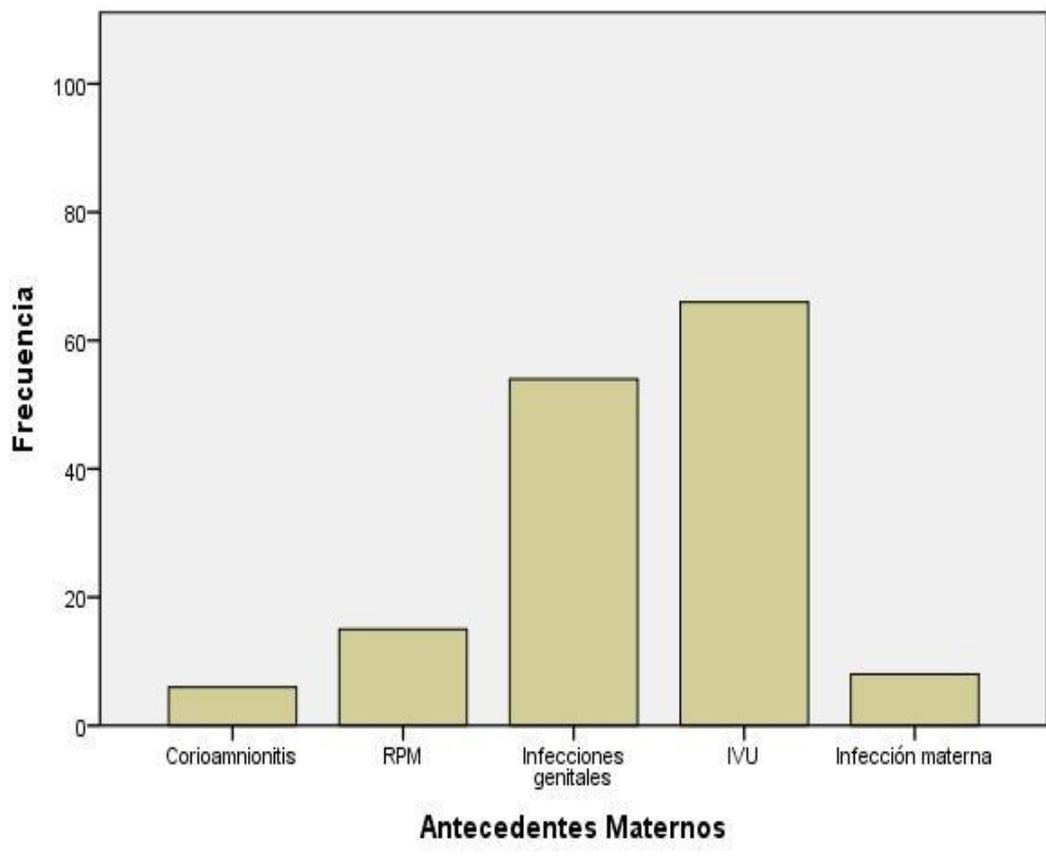


Grafico 4: Distribución de antecedentes maternos

Grafico 5: Se señala la frecuencia de los microorganismos aislados en el estudio, 29 pacientes tuvieron cultivo positivo donde: 15 fueron *S. Epidermidis*, 6 *E. Coli*, 2 *S. Haemolyticus*, 2 *E. Faeclais*, 2 *Bacilus Spp*, 1 *K. Pneumoniae* y 1 *S. Aureus*. Se omite los casos de *S. Epeidermidis* debido a que están relacionados a contaminación de la muestra.

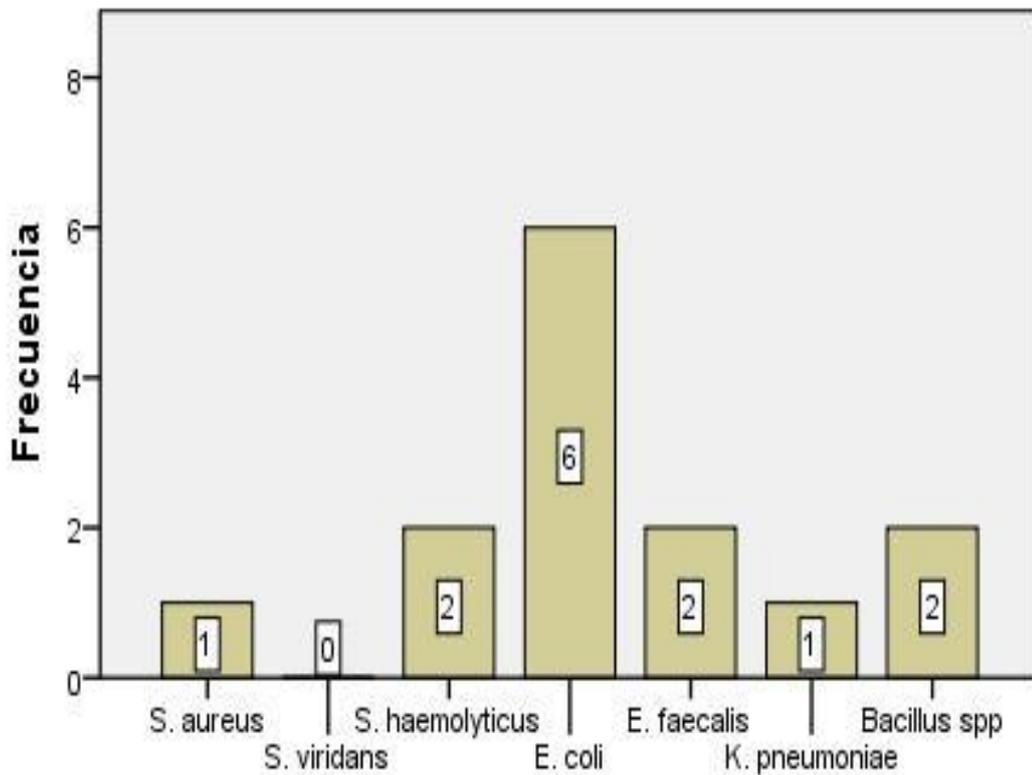


Grafico 5: Frecuencia de microorganismos aislados.

Tabla 5: En esta se muestra la distribución de cultivos positivos, donde el 20% tuvieron hemocultivos positivos, y 9% tuvieron urocultivos positivos. Cabe destacar que dos pacientes tuvieron hemocultivo y urocultivo positivo al mismo tiempo.

<i>Características de los 100 pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Hemocultivo Positivo</i>	20,0%
<i>Urocultivo Positivo</i>	9,0%

Tabla 5: Distribución de cultivos positivos

Grafico 6: En los pacientes femeninos se encontró que el promedio de PCR fue 0.31, mientras que la procalcitonina fue de 2.36. En la población masculina se hayo que el promedio del PCR fue de 0.45 y la procalcitonina fue de 1.50.

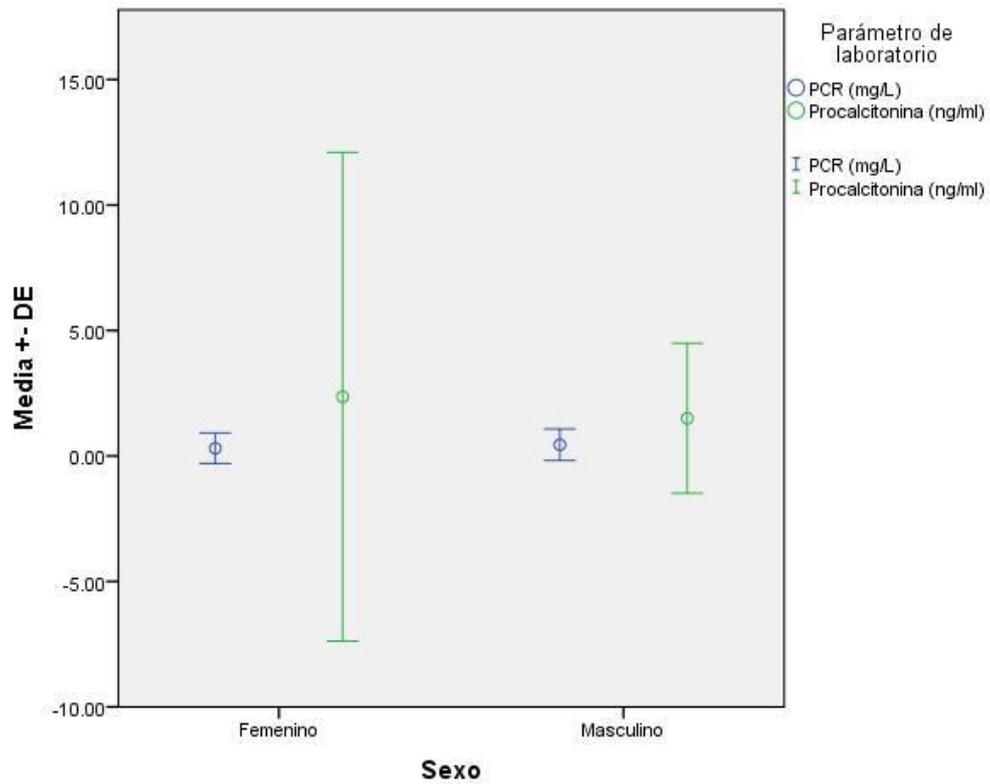


Gráfico 6: Promedio de niveles séricos de PCR y procalcitonina según el sexo

Tabla 6: Se detalla el promedio de los indicadores de laboratorio, donde la media de leucocitos fue de 13.93, el promedio de PCR fue 0.38 y el promedio de procalcitonina 1.92.

Características de los 100 pacientes

Porcentaje

<i>Leucocitos (per mm³); media ± DE</i>	13,93 ± 5,11
<i>PCR (mg/L); media ± DE</i>	0,38 ± 0,62
<i>Procalcitonina (ng/mL); media ± DE</i>	1,92 ± 7,12

Tabla 6: Promedio de valores de laboratorio

Tabla 7: En esta tabla se puede ver que de la población estudiada 3% pacientes fallecieron, mientras que 97% llegaron a la curación de la enfermedad.

Características de los 100 pacientes

Porcentaje

<i>Sobrevivientes</i>	97,0 %
<i>Fallecidos</i>	3,0%

Tabla 7: Mortalidad

Tabla 8: Mediante la ecuación de ρ de Spearman se correlaciona diferentes parámetros con la procalcitonina. Se encontró que hay una correlación positiva débil entre la estancia hospitalaria y los niveles de procalcitonina alterados. Así mismo hay una correlación positiva débil entre los parámetros de leucocitos y la procalcitonina alterada. Finalmente, se encontró correlación débil entre los niveles de PCR séricos con la procalcitonina alterada.

	<i>Procalcitonina</i> <i>> 0.5 n=66</i>	<i>Procalcitonina</i> <i>< 0.5 n=34</i>	<i>Valor p</i>
<i>Estancia hospitalaria</i>	11 ± 6	9 ± 4	0.03
<i>Leucocitos (per mm³);media ± DE</i>	14,9 ± 5,5	12 ± 3,6	<0,01
<i>PCR, media</i>	0.4	0.22	<0,01

Tabla 8: Correlación de estancia hospitalaria, leucocitos y PCR con PCT

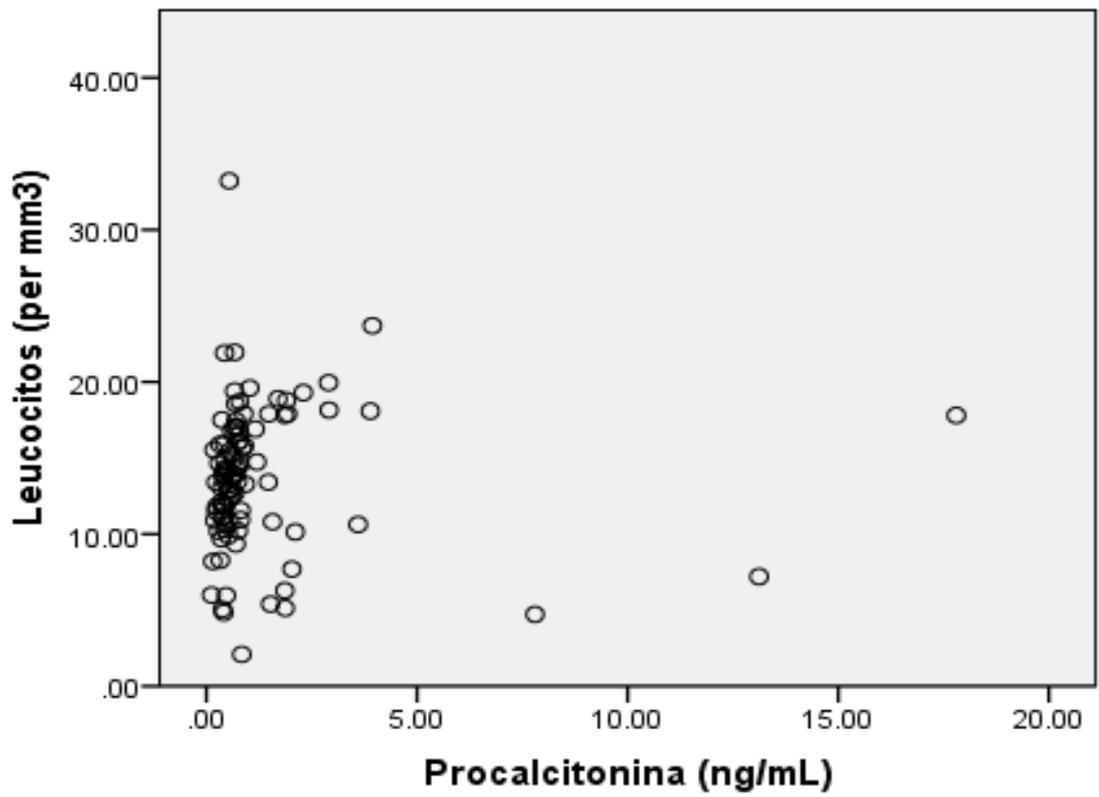


Grafico 7: Diagrama de dispersión entre leucocitosis y procalcitonina

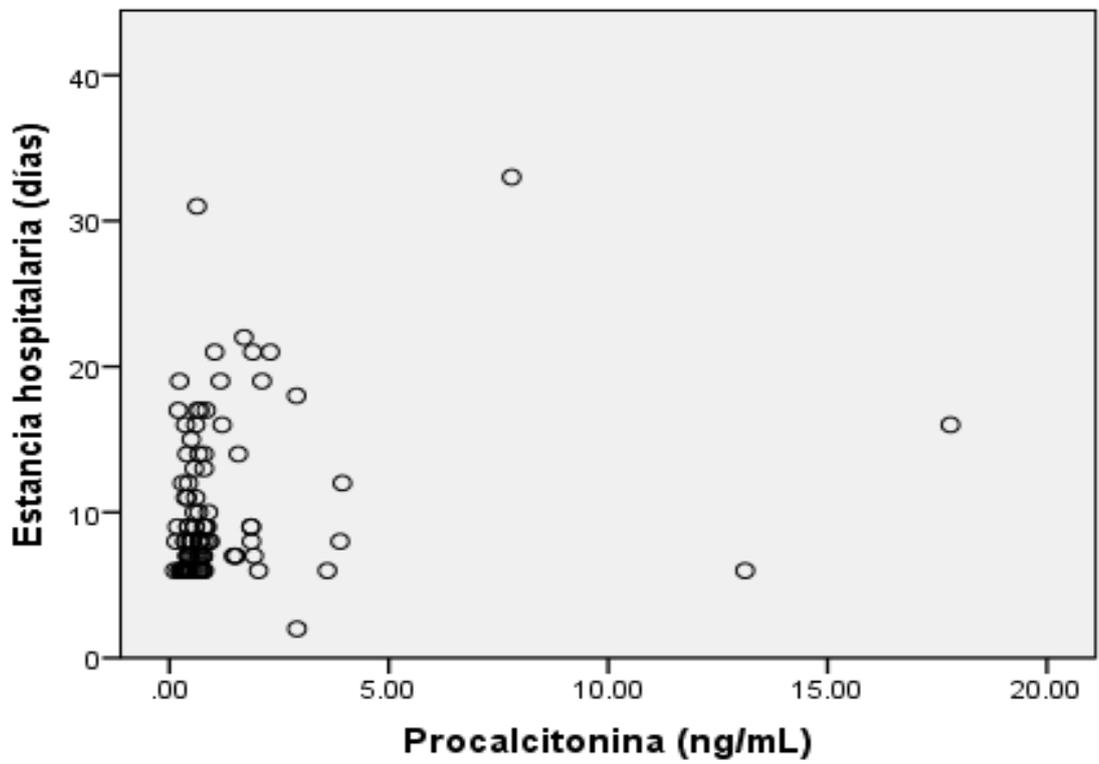


Grafico 8: Diagrama de dispersión entre estancia hospitalaria y procalcitonina

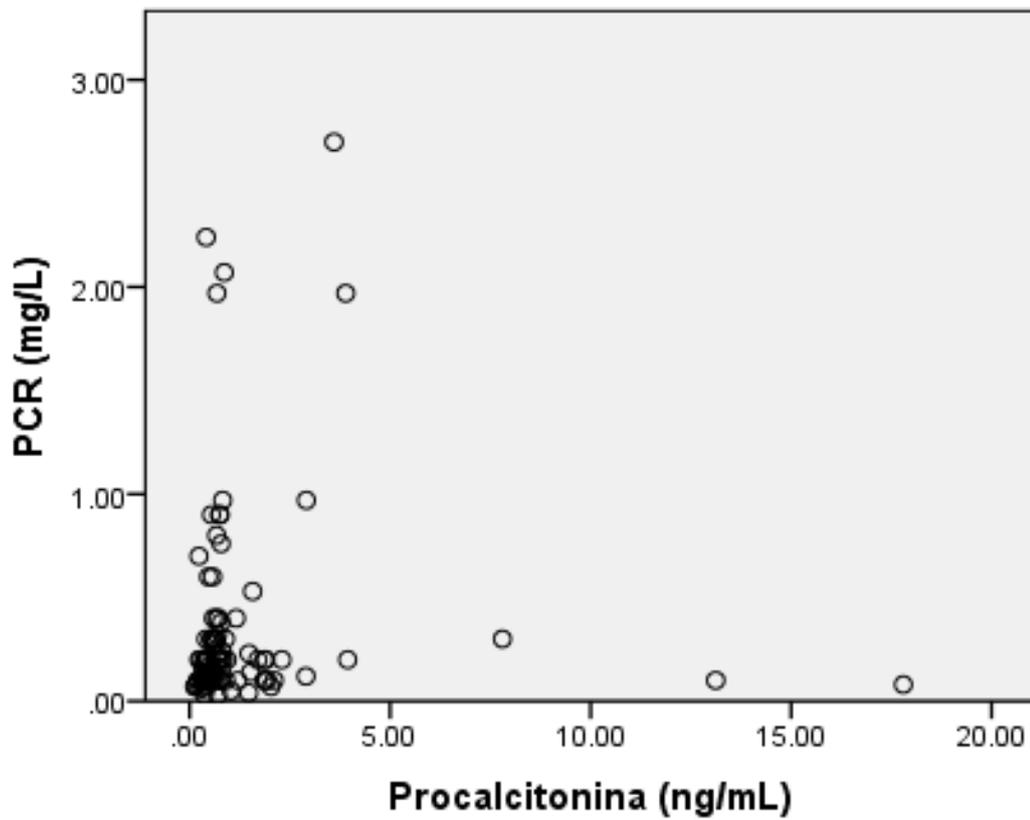


Grafico 9: Diagrama de dispersión entre PCR y procalcitonina

Tabla 9: se aprecia una fuerte correlación lineal entre los niveles plasmáticos de procalcitonina alterados y la mortalidad.

	<i>Procalcitonina</i> <i>> 0.5 n=66</i>	<i>Procalcitonina</i> <i>< 0.5 n=34</i>	<i>Valor</i> <i>p</i>
<i>Mortalidad; n (%)</i>	3 (4,5)	0	0.55

Tabla 9: Correlación entre la mortalidad y los valores de procalcitonina sérica

Tabla 10: Se aprecia la correlación positiva entre los hemocultivos positivos y los niveles séricos alterados de procalcitonina. En el caso de los urocultivos no se encontró ningún tipo de asociación con la procalcitonina.

	<i>Procalcitonina</i> <i>> 0.5 n=66</i>	<i>Procalcitonina</i> <i>< 0.5 n=34</i>	<i>Valor</i> <i>p</i>
<i>Hemocultivo Positivo; n (%)</i>	20 (30)	0	<0,01
<i>Urocultivo Positivo; n (%)</i>	9 (13)	0	0.03

Tabla 10: Correlación entre cultivos y niveles séricos de procalcitonina

Tabla 11: No se encontró correlación entre los parámetros clínicos presentados por los pacientes en el ingreso y los niveles de procalcitonina.

		<i>Procalcitonina</i> <i>< 0.5 n=34</i>	<i>Procalcitonina</i> <i>> 0.5 n=66</i>	<i>Valor</i> <i>p</i>
<i>Rechazo a la succión (%)</i>		64.7%	66.7%	0.85
<i>Convulsión; n (%)</i>		8.8%	16.7%	0.37
<i>Vómito Post prandial (%)</i>		20.6%	24.2%	0.68
<i>Irritabilidad (%)</i>		41.2%	48.5%	0.48
<i>Ictericia (%)</i>	Ausencia	61.8%	77.3%	0.36
	Zona 1	8.8%	6.1%	
	Zona 2	14.7%	9.1%	
	Zona 3	14.7%	6.1%	
	Zona 4	0.0%	1.5%	
<i>Dificultad respiratoria (%)</i>		23.5%	33.3%	0.31
<i>Cianosis (%)</i>		8.8%	15.2%	0.53
<i>Letargia (%)</i>		26.5%	18.2%	0.34
<i>Fiebre (%)</i>		61.8%	69.7%	0.43
<i>Heces sanguinolentas (%)</i>		17.6%	9.1%	0.33

Tabla 11: Correlación entre parámetros clínicos y niveles séricos de procalcitonina

La procalcitonina se ha utilizado como marcador diagnóstico específico de infecciones bacterianas, no solo en pacientes pediátricos sino en adultos. En diversas investigaciones se ha estudiado la posibilidad de que esté relacionada con otros factores, como con la efectividad de la antibioterapia, con la mortalidad y recientemente con la evaluación del pronóstico (33).

Entre los resultados más destacados de este estudio, se encontró que el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue el *Staphilococo Epidermidis*. En otros estudios se ha reportado que el agente aislado con mayor frecuencia es la *Klebsiella Pneumoniae* (34). Este patógeno se encuentra normalmente en la flora bacteriana de la piel, sin ser nocivo para el paciente, aunque en pacientes inmunocomprometidos se vuelve un patógeno oportunista. Se lo considera de origen nosocomial ya que está relacionado con largas estadías hospitalarias y el uso de catéteres intravenosos (35). Hay que recalcar que la presencia de este patógeno también puede indicar que existe una contaminación de la muestra, en lugar de una bacteriemia.

De la muestra estudiada, 20% de los pacientes se los puede catalogar como “sepsis con cultivo positivo”, porcentaje que es similar al que está descrito en la literatura médica. Pero como se describió anteriormente, la presencia mayoritaria de un *stafilococo coagulasa negativo* nos podría hacer sospechar de una mala técnica a la hora de tomar el hemocultivo.

Se encontró una distribución de antecedentes maternos acorde con los presentados con otros estudios realizados en nuestro país (36). El mayor factor de riesgo que se encontró fue la infección de vías urinarias, siguiéndole de cerca las infecciones genitales. Estas dos patologías no están relacionadas por sí solas con la sepsis neonatal. Por

otro lado, se encontró factores de riesgo fuertemente asociados a la sepsis neonatal temprana como ruptura prematura de membranas e infecciones como la corioamnionitis en un porcentaje relativamente bajo. Posiblemente esto se debe a que se excluyó de este trabajo de investigación a los neonatos ingresados en el servicio de cuidados intensivos con menos de 48 horas de vida, quienes están más predispuestos a una transmisión vertical. Se tomó la decisión de excluir a esta población porque los niveles séricos normales de procalcitonina difieren con los neonatos mayores de 48 horas, dificultando establecer un índice de normalidad entre las dos poblaciones y pudiendo alterar los resultados estadísticos.

En lo referente a la mortalidad encontrada, solo el 3% de los neonatos fallecieron, una estadística por debajo de la media del Ecuador que es del 20%.

Se encontraron que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son inespecíficas. Los resultados obtenidos en esta investigación son similares a los descritos por Nizet V et al (37), que se detallan en la siguiente tabla:

Clinical Sign	Percent of Infants with Sign
Hyperthermia	51
Hypothermia	15
Respiratory distress	33
Apnea	22
Cyanosis	24
Jaundice	35
Hepatomegaly	33
Lethargy	25
Irritability	16
Anorexia	28
Vomiting	25
Abdominal distention	17
Diarrhea	11

Tabla 12: Síntomas comunes de la sepsis neonatal

De la muestra de pacientes estudiada, se observó que 66% tenían una procalcitonina por encima de 0.5 ng/dl. el 34% restante mostro una procalcitonina en rangos normales.

Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos cuando se midió el índice de correlación entre los niveles plasmáticos de procalcitonina y las características del cuadro clínico de sepsis neonatal.

Los parámetros de laboratorio parecen tener una correlación débilmente positiva con los niveles séricos de procalcitonina. Esto quiere decir a mayor alteración de la procalcitonina plasmática (mayor de 0.5), mayor fue la alteración de los leucocitos y PCR.

La estancia hospitalaria, parámetro considerado indicador de riesgo de infección nosocomiales y como consecuencia un aumento de la morbilidad y mortalidad (38), también se correlaciono débilmente con la alteración de procalcitonina plasmática.

La mortalidad en este estudio resulto con una correlación lineal a la alteración de los niveles de procalcitonina. Este hallazgo es similar a diversos estudios practicados en adultos, pero hasta el momento no se encuentra ninguna investigación de este tipo realizada en neonatos (39).

De la misma manera se encontró una correlación lineal con la presencia de hemocultivo positivo, esto se demostró también en un estudio del año 2015 (40). Por otro lado, la clínica presentada por el paciente, al momento del ingreso, no guarda ningún tipo de relación con la procalcitonina.

Todos los parámetros anteriormente descritos componen el cuadro clínico de un paciente con sepsis neonatal, la procalcitonina si bien se relaciona con ciertos parámetros sumamente importantes para el desenlace la enfermedad como son la mortalidad y los días de hospitalización, no abarca todas variables de la sepsis neonatal.

Capítulo 5: Conclusión

La sepsis neonatal es una infección sistémica, que afecta a los recién nacidos. La edad promedio a la hora del ingreso fue de 8 días y la distribución de sexos fue similar.

Solo el 20% de la población tuvo hemocultivo positivo, y 9% urocultivo positivo. El mayor microorganismo aislado en este estudio fue el *S. Epidermidis*, aunque se lo omitió de la estadística por la posibilidad de que sean cultivos contaminados. Microorganismos como *E.coli*, *S. Haemoliticus* y *E. Faecalis* fueron frecuentes causas de la enfermedad.

Los antecedentes maternos más comunes en este estudio fueron las infecciones genitales y las infecciones de vías urinarias. Otras antecedentes fuertemente relacionados con la sepsis neonatal, como la corioamnionitis y ruptura prematura de membranas, tuvieron una baja incidencia.

Se encontró que la fiebre fue el síntoma predominante con 67%, el siguiente fue el rechazo a la succión con 66%, de ahí tenemos la irritabilidad neurológica con 46% de los pacientes afectados con este síntoma. Esto nos indica que los síntomas de esta enfermedad son inespecíficos.

Se observó que a mayores niveles de procalcitonina sérica, mayor es la estancia hospitalaria (11 ± 6), mayor leucocitosis ($14,9 \pm 5,5$), y mayor los rangos de PCR en sangre (0.4).

Por último, se reconoció una correlación lineal entre la mortalidad (3%) y la positividad del hemocultivo con los niveles alterados de procalcitonina. Por el contrario, no se encontró ningún tipo de relación

entre la sintomatología y el aumento de procalcitonina en sangre, esto refuerza la característica inespecífica de la enfermedad.

En conclusión, las alteraciones de procalcitonina sérica por encima de 0.5 ng/ml se relacionan con mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria, mayores hemocultivos positivos y mayor alteración de los parámetros de laboratorio, lo que se traduce en una mayor gravedad del cuadro clínico.

Este marcador si bien puede ser útil para valorar la gravedad del cuadro clínico de esta enfermedad, no se puede utilizar de forma aislada. Otros parámetros de laboratorio como el recuento leucocitario y la PCR también deben ser valorados, además de un correcto examen físico y anamnesis.

Bibliografía

1. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Publica. 2011 abril; 30(6).
2. Esparza CIERSCDPaGGdC. Si fiebre, ¿ hemocultivos? Revista clinica espanola. 2010 diciembre; 210(11).
3. Fioretto JR, JGMCSKMFRCRCBMAAdMaSMR. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. Inflammation research. 2010 febrero; 59(8).
4. Wacker CAPFMBaPS. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2013 May; 13(5).
5. Pérez Santana YAMCMYMCMNRIAHaOMH. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Pediatr. 2015 marzo; 87(1).
6. al. BFCJLSe. Sepsis del recién nacido. Sociedad Española de Pediatría. 2008; 21.
7. MSP. Guia Practica Clinica - Sepsis Neonatal. 2015.
8. Alonso Zea-Vera CGTTJO. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. 2nd ed. Lima: Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública; 2014.
9. Mukherjee A DLALDDKN. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 July; 100(3).
10. C. RBBYHA. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. Rev Chilena Infectol. 2012 Octubre; 29.
11. AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ MJPDLR,RODM. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en

- urgencias. *Emergencias*. 2010 Noviembre; 21(4).
12. JA. Pastor Peidróa JGdDMUMBea. Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. *An Pediatr*. 2007 Diciembre; 67.
 13. Cuéllar. FDNDdER&D. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. *Revista Cubana de Pediatría*. 2010; 82(2).
 14. IVÁN FERNANDO ARÍZAGA ARCE MVCG. Prevalencia de sepsis neonatal y factores asociados en el servicio de neonatología, hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca. Universidad de Cuenca. 2013.
 15. Nayvi Fernández Díaz IJDdERFDC. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. *Rev Cubana Pediatr* v.82 n.2. 2010 ABRIL; 82(2).
 16. Evridiki K. Vouloumanou EP,EKEM. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2011 Mayo; 37(5).
 17. H. AMBZNFSSFFS&K. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2012; 15(2).
 18. M. MZAAHUW. Neonatal sepsis: causative bacteria and their resistance to antibiotics. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(4).
 19. Hornik CP,ea. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early human development*. 2012; 88.
 20. Cohen-Wolkowicz M MCBDCCCRBDJSP. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 12.
 21. Van den Hoogen A GLVMMFAKT. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*. 2010; 22.
 22. Okike I LRHP. Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants? *Pediatr Infect Dis J*.. 2013; 32.
 23. Romero-Maldonado S,OCM,&GCR. Riesgo de sepsis neonatal

- temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis: Estudio de casos y controles. *erinatología y reproducción humana*. 2013 Dic; 27(4).
24. oll BJ HNSPFRPBVMKBM. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127.
 25. diagnóstica RncrIA. Laura Sánchez García , Dolores Elorza Fernández. *An Pediatr Contin*. 2011 julio; 9(4).
 26. Polin RA CoFaN. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012; 129.
 27. KN H. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care*. 2005 may; 6(3).
 28. Pollin RA WKBWEE. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2014; 1122.
 29. J.A. Hurtado Suazoa MGRMJCAGGG. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *Asociación Española de Pediatría*. 2014 nov; 81(5).
 30. *Pediatrics*. AAo. Tables of antibacterial drug dosages. In *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Houston: Kimberlin DW; 2015. p. 882.
 31. Maniaci V DAWSNEBKBR. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2007; 122.
 32. Oria de Rueda Salguero O,JBMMBGMJRCaCOLdS. Procalcitonina en sangre de cordón en la valoración del riesgo de sepsis neonatal precoz. *Anales de Pediatría*. 2017 may; 87(2).
 33. Athhan F ABGFBMC. Procalcitonin: a marker of neonatal sepsis. *Journal of tropical pediatrics*. 2012 abril; 84(1).
 34. Seyyed Mohammad Hassan Aletayeb ADKMDFKSMmaMRA. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *African*

- Journal of Microbiology Research. 2011 marzo; 5(5).
35. Otto M. Staphylococcus epidermidis – the “accidental” pathogen. Nat Rev Microbiol. 2009 agosto; 7(8).
 36. González R. Salud materno-infantil en las américas. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2010 jul; 75(6).
 37. Nizet V KJ. Bacterial sepsis and meningitis. In JS R, editor. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 244.
 38. LUIS ALFONSO MENDOZA T. MAG,MÁOR. Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada en neonatos. 2014 abril; 85(2).
 39. Miguel-Bayarri V,ea. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. Medicina Intensiva. 2012 noviembre; 36(8).
 40. P RBBYOP. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. Revista chilena de pediatría. 2015 octubre; 86(5).
 41. Kopterides P,aIT. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. Minerva anestesiologica. 2012; 78(7).
 42. Becker KL,RSaESN. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Critical care medicine. 2008; 36(3).
 43. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. Annals of laboratory medicine. 2014; 34(4).
 44. vertical Ppeddsndt. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. An Pediatr. 2006 Abril; 64.
 45. He A KK. ime between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. Obstet Gynecol. 2007; 110.
 46. Yu Z LJSQQYHS. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. Scand. J. Infect. Dis. 2010 OCT; 42(10).

47. Marjorie Calderón Lozano 1 DLM. Perfil Microbiológico de los Aislamientos Bacterianos Obtenidos en Hemocultivos de Pacientes con Sepsis Neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo. *Revista Peruana de Pediatría*. 2013; 66(3).
48. Margarito Marín-Romero JIL. Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada. *Rev Mex Pediatr*. 2015 abr; 82(3).
49. Heladia García ÁNMM. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Med Inst Mex*. 2014 abril; 52(2).
50. Obiero CWMC, Seale AC. Empiric Treatment of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 june; 34(6).

Anexos



Guayaquil, 22 de Agosto del 2016

Dr. Luis Barzueeta
DIRECTOR DEL ÁREA DE DOCENCIA DEL HOSPITAL ROBERTO GILBERT.
Presente:

De mis consideraciones.

Yo, Srta. María Gabriela Aray Moran, estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo (UEES) con numero de cedula 0920242393 y código estudiantil 2010100450 solicito amablemente se me permita realizar un Proyecto de tesis en el Área de Emergencia del Hospital Roberto Gilbert bajo la tutela de la Dra. Alice Negrete. El tema de tesis es: "Procalcitonina como factor pronóstico de complicaciones de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil de junio a diciembre del 2016." El método que usaremos será recolectar información a través de las historias clínicas desde junio del 2016 hasta Diciembre del 2016.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente.

Atentamente.



Gabriela Aray Moran

ESTUDIANTE DE MEDICINA (UEES)



Dra. Alice Negrete

MEDICO PEDIATRA


Hospital De Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Dr. Luis Barzueeta Santos
JEFE DE DOCENCIA E INVESTIGACION
2016

Hospital de Niños
Dr. Roberto Gilbert E.
SECRETARIA DE DOCENCIA
RECIBIDO

 22 AGO 2016

FIRMA: 

HORA: 15:58



0080570

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO

Samborondón, 22 de agosto del 2016

Señor
Dr. Pedro Barberán Torres
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

De mis consideraciones:

Yo, María Gabriela Aray Moran, portadora de la cedula de identidad 0920242393, estudiante de 6to año de la carrera de medicina de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas con código 2010100450 entrego a usted la ficha técnica para la presentación de mi tema para el desarrollo de mi trabajo de titulación cuyo tema es: Procalcitonina como factor pronóstico de complicaciones de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil de junio a diciembre del 2016.

El cual tiene como propósito determinar la relación entre los niveles plasmáticos de procalcitonina con las complicaciones de la sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatal.

El presente trabajo va a permitir establecer la procalcitonina como marcador pronóstico de complicaciones en la sepsis neonatal, que será capaz de evaluar la gravedad de la enfermedad.

He escogido como tutora de mi trabajo a la Dra. Alice Negrete, con especialidad en pediatría ya que cumple con los requisitos profesionales y experiencia para guiarme durante la elaboración de mi trabajo de titulación.

Motivo por el cual solicito a usted se sirva dar trámite a la revisión de mi ficha técnica, a la aceptación o asignación de mi tutor de tesis y a la aprobación del mismo ante el Consejo Directivo de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas.

De usted muy atentamente.

De usted atentamente,

ARAY MORAN MARIA GABRIELA



Samborondón, 22 de agosto del 2016

Señor
Dr. Pedro Barberán Torres
Decano
Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

De mis consideraciones:

Yo, Dra. Alice Negrete portadora de cédula de identidad #0911142883 con especialidad en Pediatría, docente de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Ortega Moreira", me comprometo ser tutora del trabajo de titulación de la Srta. María Gabriela Aray Moran portador de la cédula de identidad #0920242393 con código estudiantil 2010100450, cuyo tema es: Procalcitonina como factor pronóstico de complicaciones de sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil de junio a diciembre del 2016.

De usted muy atentamente

Dra. Alice Negrete
CI #0911142883

Cronograma de actividades

	2016								2017							
	May	Jun	Jul	Agost	Sept	Oct.	Nov	Dic.	Enero	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Agost
Elaboración de ficha técnica del trabajo de titulación	■	■														
Solicitud de permiso por escrito a universidad para aprobación de ficha técnica		■	■	■												
Solicitud por escrito para aprobación de la investigación por parte del área de docencia del hospital Roberto Gilbert.			■	■												
Recolección de fuentes bibliográficas					■	■										
Realización de marco teórico					■	■										
Aprobación de ficha técnica por parte de la universidad						■										
Realización del anteproyecto							■	■								
Entrega de anteproyecto									■							
Aprobación de anteproyecto por parte de la universidad										■	■					

Ecuación para calcular una muestra en una población conocida.

Esta fórmula se utiliza cuando deseamos conocer la muestra que debe ser utilizada para nuestra investigación, en una población finita.

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Donde:

N: tamaño del universo

Z: nivel de confianza

P: probabilidad de éxito

Q: probabilidad de fracaso

D: precisión

Microorganismos aislados de cultivos positivos.

N=100

<i>S. aureus</i>	1,0%
<i>S. viridans</i>	0,0%
<i>S. epidermidis</i>	15,0%
<i>S. haemolyticus</i>	2,0%
<i>E. coli</i>	6,0%
<i>E. faecalis</i>	2,0%
<i>K. pneumoniae</i>	1,0%
<i>Bacillus spp.</i>	2,0%

Tabla 12: Microorganismos aislados de cultivos positivos

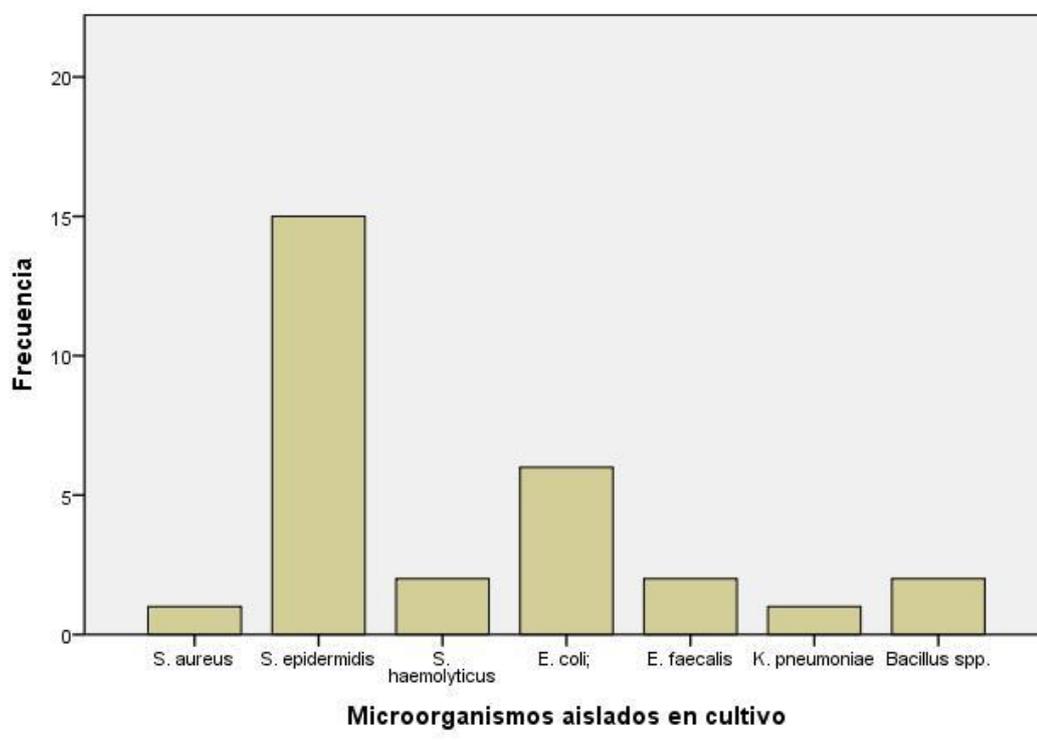


Grafico 10: Distribución de agentes etiológicos aislados (totales)