



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
Escuela Superior de Medicina
Sección de Estudios de Posgrado e Investigación

Valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros con antecedente de ruptura prematura de membranas y/o corioamionitis

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias en Investigación Clínica

PRESENTA

MARIANA CANSECO HERRERA

DR. HUGO MARTINEZ ROJANO

DRA. MARÍA DE LA LUZ SEVILLA GONZÁLEZ

DIRECTORES DE TESIS

MÉXICO, D. F. 2011



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIP-14-BIS

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 12:00 horas del día 28 del mes de Octubre del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESM para examinar la tesis titulada:

“Valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros con antecedente de ruptura prematura de membranas y/o corioamionitis”

Presentada por el alumno:

Canseco

Apellido paterno

Herrera

Apellido materno

Mariana

Nombre(s)

Con registro:

B	0	9	2	1	3	8
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

Maestría en Ciencias de la Salud

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

Dra. María de la Luz Sevilla González

Dr. Hugo Martínez Rojano

Dr. Javier Manzanilla Ramírez

Dra. Ícela Palma Lara

Dr. Nelson Eduardo Álvarez Licona

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de **México** el día **28** del mes **Noviembre** del año **2011**, el que suscribe **Mariana Canseco Herrera** alumna del Programa de **Maestría en Ciencias de la Salud** con número de registro **B092138** adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la **Dra. María de la Luz Sevilla González y el Dr. Hugo Martínez Rojano** y cede los derechos del trabajo intitulado "**Valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros con antecedente de ruptura prematura de membranas y/o corioamionitis**", al **Instituto Politécnico Nacional** para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **docmarycanseco@yahoo.com.mx**. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Mariana Canseco Herrera
Nombre y Firma

COMISIÓN REVISORA

Presidente de jurado

Dr. Javier Mancilla Ramírez

Secretario del jurado

Dra. Icela Palma Lara

Primer vocal (director de tesis)

Dr. Hugo Martínez Rojano

Segundo vocal (director de tesis)

Dra. María de la Luz Sevilla González

Tercer vocal

Dr. Nelson Eduardo Álvarez Licona

Sitio donde se desarrolló el trabajo:

Departamento de Infectología e Inmunología y Subdirección de Neonatología Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Unidad Cuidados Inmediatos del Recién Nacido, y Unidad de Cuidados Intermedios del Recien Nacido del Instituto Nacional de Perinatología.

DEDICATORIAS

A mis Padres y hermanos:

Por sus enseñanzas, su ejemplo, comprensión y su infinito amor y apoyo

Gracias por darme todo en la vida.

A mis escuelas:

Gracias al Instituto Politécnico Nacional y al Instituto Nacional de Perinatología por ser mi ejemplo de excelencia académica y humana, a quienes les debo lealtad y respeto.

A mi asesores los doctores María de la Luz Sevilla González y Hugo Martínez Rojano

Por su enseñanza, disposición, orientación y apoyo para realizar este trabajo y en mi enseñanza.

A los pacientes:

Por que cada uno de ellos es un libro abierto, que nos demuestran diariamente lo hermoso que es nuestra profesión, nos da ánimos para tolerar lo difícil de la jornada y todo lo que nos falta por aprender.

INDICE GENERAL

1. Abreviaturas
2. Abstract
3. Resumen
4. Marco teórico
5. Justificación
6. Planteamiento del problema
7. Pregunta de investigación
8. Objetivos
9. Hipótesis
10. Diseño del estudio
11. Material y métodos
12. Plan de análisis
13. Aspectos éticos
14. Resultados
15. Discusión
16. Conclusiones
17. Agradecimiento
18. Referencias bibliográficas
19. Apéndice

1. ABREVIATURAS

CCP-1: Péptido-1 carboxiterminal de calcitonina

EGB: *Streptococcus* grupo B

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

FUM: Fecha de última menstruación

HIV: Hemorragia intraventricular

HPV: Hemorragia periventricular

HTP: hipertensión Pulmonar

IC: Intervalo de confianza

ILMA: immunoluminometric assay

I.V. Intravenoso

IVU: Infección de vías urinarias

kD: Kilodaltons

ng: Nanogramos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PaO₂ Presión parcial de oxígeno

PaCO₂. Presión parcial de dióxido de oxígeno

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

PTC-Q: Procalcitonina cuantitativa

RN: Recién nacidos

ROC: Curvas receptor operador

RPM: Ruptura prematura de membranas

rpm: Revoluciones por minuto

RR: Riesgo relativo

SAM: Síndrome de aspiración de meconio

SDG: Semanas de gestación

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria (Membrana hialina)

SNC: Sistema nervioso central

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

TORCH: Síndrome de Torch (toxoplasma, herpes, citomegalovirus, rubéola)

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

VSG: Velocidad de sedimentación globular

2. ABSTRACT

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

Objective: To determine the predictive value of procalcitonin for early neonatal sepsis in premature neonates with risk factors.

Material and methods: We performed a cohort study. Inclusion criteria were: 1) newborn preterm <37 weeks gestation and was born at the National Institute of Perinatology during the study period, 2) A history of premature rupture of membranes or maternal chorioamnionitis. 3) Letter of informed consent. The diagnosis of sepsis was performed using the following criteria: Two or more clinical data with two or more blood disorders, was confirmed by positive blood culture. We obtained a 0.5 mL blood sample at different times (0, 12, 24, 48 and 72 h) and procalcitonin was determined by quantitative analysis inmunoluminimétrico. Was a Friedman analysis of variance to compare procalcitonin concentrations at different times in each patient., X² for nominal variables, and determined the positive predictive value, negative, sensitivity and specificity of the biomarker.

Results: We studied 126 preterm infants, 62 of them developed sepsis and 64 no, sex ratio was 61 women and 65 men with mean gestational age of 33.3 ± 3.42 (SDG) and $1.873 \pm$ weight of 700.27 g) with a total number of 516 samples taken at 5 different times, being significant those taken at 0, 12 and 24 h, with a sensitivity and specificity, PPV and NPV of the test. Procalcitonin measurements at birth had half of 5.2 ± 9.2 to 2.8 ± 6.1 ng / mL in the group with sepsis, at 12 h, reported an average of 9.74 against $4.39 \pm 15.1 \pm 9.3$ at 24 h, the average was 7.65 ± 11.9 to 3.7 ± 7.7 , at 48 h of 6.43 ± 9.2 3.56 ± 6.56 against, and 72 h of 6.40 ± 7.5 4.86 ± 5.83 against ng / mL. The history of chorioamnionitis occurred in 25 infants who developed sepsis and premature rupture of membranes in 27 newborns.

Conclusions: Serial procalcitonin test in preterm infants with risk factors is not useful for developing forecasts of early neonatal sepsis.

3. RESUMEN

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

Objetivo: Determinar el valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana, en recién nacidos prematuro con factores de riesgo.

Material y métodos: Se efectuó un estudio de cohorte. Los criterios de inclusión fueron: 1) Recién nacido pretérmino <37 semanas de gestación y que haya nacido en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo de estudio, 2) Antecedente de ruptura prematura de membranas o corioamnionitis materna. 3) Carta de consentimiento informado. El diagnóstico de sepsis se realizó mediante los siguientes criterios: Dos o más datos clínicos con dos o más alteraciones hematológicas, se confirmó por medio de hemocultivo positivo. Se obtuvo una muestra de sangre 0.5 mL en diferentes momentos (0, 12, 24, 48 y 72 h) y se determinó procalcitonina por medio de análisis cuantitativo inmunoluminimétrico. Se efectuó un análisis de varianza de Friedman a fin de comparar las concentraciones de procalcitonina en diferentes tiempos de cada paciente., X^2 para variables nominales, y se determinó el valor predictivo positivo, negativo, sensibilidad y especificidad del biomarcador.

Resultados: Se estudiaron 126 recién nacidos pretérmino, 62 de ellos desarrollaron sepsis y 64 no, la relación por sexo fue 61 mujeres y 65 hombres con edad gestacional media de 33.3 ± 3.42 SDG) y peso de $1,873 \pm 700.27$ g) con un número total de 516 muestras tomadas en 5 diferentes momentos, siendo significativas las tomadas a las 0, 12 y 24 h, con una sensibilidad y especificidad, VPP y VPN de la prueba. Las mediciones de procalcitonina presentaron al nacimiento media de 5.2 ± 9.2 contra 2.8 ± 6.1 ng/mL del grupo con sepsis,

a las 12 h, se reportó una media de 9.74 ± 15.1 contra 4.39 ± 9.3 , a las 24 h la media fue de 7.65 ± 11.9 contra 3.7 ± 7.7 , a las 48 h de 6.43 ± 9.2 contra 3.56 ± 6.56 , y a las 72 h de 6.40 ± 7.5 contra 4.86 ± 5.83 ng/mL. El antecedente de corioamnionitis se presentó en 25 recién nacidos que desarrollaron sepsis y la ruptura prematura de membranas en 27 recién nacidos.

Conclusiones: La prueba seriada de procalcitonina en los recién nacidos pretérmino con factores de riesgo no es de utilidad pronóstica para el desarrollo de sepsis neonatal temprana.

4. MARCO TEORICO

La sepsis neonatal temprana es una de las principales enfermedades que ponen en riesgo la vida de los recién nacidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en todo el mundo fallecen 5 millones de recién nacidos al año y de estos decesos el 98% sucede en los países en desarrollo. Las principales causas de muerte reportadas son las enfermedades infecciosas, con una frecuencia de sepsis neonatal entre 20-40%, asociándose la ruptura prematura de membranas (RPM) hasta un 33%. A nivel internacional, la frecuencia de sepsis neonatal se reporta entre 5 y 6 por cada 1,000 nacidos vivos (Villegas, 2008), en México, la mortalidad por sepsis neonatal es de 8.5 por cada 1,000 recién nacidos (RN) vivos, ocupando la segunda causa de muerte durante este periodo de la vida (Villegas, 2008).

En México la principal causa etiológica durante el período neonatal continúa siendo las infecciones por bacterias Gram negativas entre ellas *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.*, y en las última década se ha observado un incremento en la presencia de *Streptococcus* del grupo B en un 50-80%. (Miranda-Del-Olmo, 2003).

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

Dentro de los factores de riesgo que se han asociado con sepsis secundaria a la trasmisión vertical de estas bacterias se encuentran los siguientes: Se debe considerar como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis en neonatos los hijos de madres con ruptura de membranas mayores de 18 horas de evolución, la corioamnionitis materna, la infección de vías urinarias (IVU) activa y sin tratamiento al momento del parto, la fiebre materna en las últimas 24 horas o la infección materna activa al momento del el parto, parto prematuro

desencadenado sin causa aparente, el antecedentes de parto prematuro previo o abortos espontáneos, y los recién nacidos con asfixia perinatal (Referencia).

Corioamnionitis

Cada vez se describe con más frecuencia los cuadros de corioamnionitis subclínica en los cuales se evidencia únicamente cambios mínimos inflamatorios al realizar el estudio histopatológico de la placenta o elevación de los marcadores biológicos de la cascada inflamatoria a nivel fetal. Hasta el 10% de los pacientes no presentan ninguna sintomatología. La corioamnionitis se presenta entre el 1-5% de los embarazos a término y hasta el 25% de los pretérmino. La vía de transmisión comúnmente involucrada es la ascendente, diversos estudios han identificado a factores concomitantes, los más comunes asociados son: la adolescencia, el bajo nivel socioeconómico, los numerosos exámenes vaginales, el trabajo de parto prolongado, la ruptura prematura de membranas (RPM) y la monitorización fetal invasiva (Burton, 2002).

Ruptura prematura de membranas

Es la ruptura que ocurre antes de que inicie el trabajo de parto, la cual se encuentra en aproximadamente el 1-3% de todos los embarazos y hasta el 30-40% de los nacimientos pretérmino, constituye una causa importante de corioamnionitis e infecciones neonatales y se denomina ruptura prolongada cuando tiene una duración mayor a 24 h previas al momento del nacimiento (Howard, 2001).

En los partos pretérmino con RPM, el riesgo clínicamente evidente de corioamnionitis parece ser mayor en las primeras 72 h, y disminuye con la mayor edad gestacional. Los reportes en la literatura científica indican que la infección subclínica puede estar presente antes de la RPM y ser la causa de esta complicación. Las proteasas secretadas por los microorganismos o secundaria a la respuesta inflamatoria pueden alterar la estructura de la membrana, lo que resulta en la ruptura o el inicio del trabajo de parto prematuro. El riesgo de ruptura prematura de membranas es mayor en las mujeres que se encuentran

colonizadas con organismos patógenos conocidos, incluyendo el *Streptococcus* del grupo B (EGB) (Referencia).

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

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

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

Diagnóstico

La identificación temprana de sepsis neonatal es muy importante pero muy difícil antes de que se evidencien los síntomas o que ocurra el deterioro clínico, para realizar el diagnóstico clínico se deben de considerar los siguientes criterios:

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

Por lo menos dos de las siguientes condiciones:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$

- Taquicardia >160 latidos/min en lactantes o >150 latidos/min en edades mayores
- Taquipnea >60 respiraciones/min en lactantes o >50 respiraciones/min en edades mayores o PaCO₂ >32 torr
- Cantidad de Leucocitos >12,000 cel./mm³ o >10% de bandas

El recién nacido con fiebre es un problema médico común, para diferenciar entre aquellos neonatos que tienen una infección bacteriana grave y los que presentan una infección bacteriana localizada o una infección viral, pudiendo llegar a ser un desafío para el clínico (Gerdes JS).

La Procalcitonina es un excelente biomarcador de infección grave bacteriana, que ha sido ampliamente estudiada como un método de diagnóstico para sepsis neonatal tardía. Sin embargo, su uso en el diagnóstico de infección bacteriana neonatal temprana es complicado y aún controversial, los reportes bibliográficos científicos indican que si se analiza correctamente, los resultados de la procalcitonina tienen una especificidad superior a la de la Proteína C-Reactiva (PCR) (AMC Van Rossum), además, la procalcitonina ha demostrado una correlación con la gravedad, por lo tanto puede ser utilizada como un posible marcador pronóstico. (Muller B; Becker) Por tal motivo el propósito de este estudio fue proponer a la determinación seriada de procalcitonina como una herramienta adicional, que tenga una utilidad para el pronóstico de la sepsis neonatal temprana.

La procalcitonina es un péptido, precursor de la calcitonina, importante reactivo de fase aguda producida por los monocitos y los hepatocitos, comienza a incrementarse cuatro horas después de la exposición a las endotoxinas bacterianas, y alcanza un máximo después de seis a ocho horas. Fue sintetizada por primera vez de una línea celular de carcinoma de tiroides medular, deriva de una preprohormona: la preprocalcitonina, la cual consta de 141 residuos de aminoácidos, la ruptura de esta molécula produce la procalcitonina, un polipéptido con 116 aminoácidos y un peso molecular de 13 kD; situada en el centro de este polipéptido se encuentra la calcitonina, una molécula pequeña con

sólo 32 aminoácidos. La molécula tiene dos porciones terminales, el denominado katalcaina o CCP-1 o péptido-1 carboxiterminal de calcitonina, constituido por 21 aminoácidos y el aminoprocacitonina o terminal amino con 57 aminoácidos (Referencia).

En el año de 1993, Assicot y cols., reportaron concentraciones altas de procacitonina en la sepsis neonatal, la procacitonina también se correlacionó con la gravedad de la infección, y disminuyo rápidamente posterior al inicio del tratamiento (Ugarte). Desde el año de 1993, se han efectuado numerosos estudios sobre la utilidad de la procacitonina como biomarcador de infección en adultos, niños y recién nacidos (Grendrel).

Durante las infecciones microbianas se induce un incremento en la expresión génica CALC-1 y posteriormente se liberan los precursores de la calcitonina de todos los tejidos y tipos de células en el cuerpo. (Muller B; Becker) En las infecciones bacterianas, el aumento de las concentraciones de procacitonina es del rango de los picogramos y las concentraciones en plasma fluctúan de 1 a 1,000 ng/mL. Este incremento se relaciona a menudo con la severidad de la enfermedad y con la mortalidad (Whang). El incremento de la concentración de procacitonina es más rápido que los incrementos de la PCR, hay algunos reportes donde detectaron a la procacitonina en plasma a las dos horas después de la inyección de endotoxinas (Dandona P), con un pico máximo dentro de las 6 a 8 h, las concentraciones de procacitonina alcanzan una meseta después de aproximadamente 12 h del estímulo.

La procacitonina y la PCR disminuyen a concentraciones consideradas como normales después del segundo al tercer día y del 3 a los 7 días respectivamente. Esta inducción rápida y específica de la procacitonina después de un estímulo adecuado en los pacientes con infecciones bacterianas graves o sepsis, sugiere una función fisiológica de la procacitonina en la respuesta inmune en fase aguda (Mussap, 2007). En la actualidad, no está claro si la procacitonina es una citocina, una hormona, o una proteína de fase aguda, ya que tiene características de todos estos mediadores biológicos (Vazzalwar, 2005).

El valor de la procalcitonina como marcador de infección bacteriana en los recién nacidos es complicado por el incremento fisiológico de la procalcitonina durante los primeros días de vida. Un incremento en las concentraciones de procalcitonina se ha observado en los recién nacidos sanos, en las primeras horas de vida con un pico entre las 18 a 30 horas de vida extrauterina, a partir de entonces las concentraciones vuelven a la normalidad entre las 42 a 48 h (Chiesa C). Las concentraciones de referencia en los adultos se pueden aplicar a partir de los 3 días después del nacimiento no antes. Assumma y cols sugieren que el incremento postnatal de la procalcitonina indica un paso transplacentario de procalcitonina materna. Sin embargo, se han detectado concentraciones mayores de procalcitonina en sangre de cordón umbilical cuando se comparan con las concentraciones de procalcitonina materna al momento del nacimiento, incluso se han observado mayores concentraciones a las 24 a 48 h de vida en los recién nacidos, concluyéndose que el incremento en la concentración de la procalcitonina no se puede explicar por el paso transplacentario (Sachse C).

Puede determinarse de forma analítica por medio de dos tipos de ensayos inmunológicos, uno de carácter no competitivo (ILMA) y otro de competitivo (RIA). El ILMA, (immunoluminometric assay PCT, Brahms Diagnostica, Berlín, Alemania), es un análisis cuantitativo inmunoluminimétrico que utiliza 2 anticuerpos diferentes contra epítomos CT y CCP-1 de la procalcitonina (PCT), tiene una sensibilidad con una variación interensayo máxima de aproximadamente 0-3 ng/mL, en 2 h, detecta y cuantifica la PCT intacta más el péptido CT—CCP-1 libre. El RIA, de reciente introducción, detecta y cuantifica PCT intacta más aminoprocacitonina libre, solo utiliza un anticuerpo contra el epítomo aminoprocacitonina de la PCT y su sensibilidad es muchísimo mayor, del orden de 0.0004 ng/mL (capaz de medir PCT en casi todos los sujetos sanos). Estas técnicas solo requieren 20-50 µL de suero o plasma, con un tiempo máximo para el ensayo de 2 a 3 h.

Existe una prueba rápida por medio de cromatografía semicuantitativa (PCT-Q Brahms, Brahms Diagnostica), que puede ser utilizada en la cabecera del paciente, y que proporciona una indicación semicuantitativa de la concentración de procalcitonina con base a bandas de <0.5 ng/mL, 0.5-2 ng/mL, 2-10 ng/mL y >10 ng/mL) en 30 min (Referencias).

En el estudio efectuado por Pastor y cols., se analizó la utilidad de la procalcitonina como una prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en los recién nacidos con factores de riesgo para infección (en las primeras 12 h de vida), el estudio fue prospectivo con un número total de 123 recién nacidos ingresados en una unidad neonatal de forma consecutiva durante un periodo de 2 años. El mejor punto de corte para la procalcitonina fue de 2 ng/mL con una sensibilidad del 100% (IC 95%: 64.6-100), con ningún resultado falso negativo y un valor predictivo negativo (VPN) del 100% (IC 95%: 96.1-100), convirtiéndola como una prueba adecuada para el cribado en esta población de recién nacidos con riesgo, con la finalidad de descartar la sepsis neonatal en forma precoz; sin embargo, la especificidad reportada fue del 81.9% (IC 95%: 73.9-87.8) y el valor predictivo positivo (VPP) de 25% (IC 95%: 12.7-42.4) por lo que la convierte en una prueba diagnóstica poco adecuada se considera que la principal limitación del estudio fue el reducido número de pacientes con el diagnóstico de sepsis.

En el caso de la sepsis tardía, la mayoría de los estudios reportan un óptimo valor de corte de 2 ng/mL de procalcitonina, en los niños con infecciones respiratorias, el valor óptimo de corte varía entre 0.5 a 2 ng/mL, y en los niños con infecciones del tracto urinario varía entre 0.5 y 1 ng/mL (Van Rossum).

Un incremento significativo en las concentraciones de procalcitonina en suero durante la sepsis se observó en recién nacidos a término y un grupo heterogéneo de recién nacidos pretérmino. Este incremento no parece depender de la edad gestacional. Estos estudios parecen demostrar que la procalcitonina es un biomarcador precoz y específico de la sepsis

grave, en contraste con la PCR, confirmando la importancia de este marcador biológico en la exclusión de infección poco después de nacer (Chiesa C y, Monneret G).

Sin embargo, en seis estudios se concluyó que la determinación de procalcitonina no es mejor que la determinación de PCR como marcador biológico precoz de la sepsis neonatal (Richardson DK). La falta de especificidad se puede explicar en parte porque la procalcitonina se incrementa en forma significativa en los niños infectados y con síndrome de dificultad respiratoria o fracaso hemodinámico con respecto a los niños no infectados y que no tenían ninguna de estas condiciones. (Monneret G y, Lapillonne A).

Bonac y cols informaron que los recién nacidos con asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, neumotórax, o después de la reanimación mostraron incremento en las concentraciones de procalcitonina en suero, y no difirieron de las concentraciones que se observaron en los recién nacidos sépticos y hasta 48 h después de la aparición de signos clínicos de dolor o infección. La hipoxemia, que es común a las diferentes condiciones del sufrimiento neonatal, podría ser responsable del incremento de las concentraciones de procalcitonina preparto (Chiesa C y, Gendel D). Se ha observado que la administración de antibióticos durante o después del parto pueden afectar las concentraciones de procalcitonina en sangre de cordón umbilical y en sangre periférica posnatal (Bonac B y, Janota J).

La procalcitonina puede ser un marcador biológico útil para la detección precoz de la infección neonatal cuando los valores de referencia, la condición clínica, la edad gestacional, y la administración de antibióticos se tomen en cuenta. Chiesa y cols., han estudiado varios de los eventos perinatales presentes y concluyeron que en comparación con los aumentos en la procalcitonina causado por estos eventos perinatales, la magnitud de la respuesta de procalcitonina a la infección es mucho mayor y tanto la especificidad y sensibilidad fueron superiores a los obtenidos en las determinaciones de PCR.

Gendrel y cols., reportaron que la procalcitonina puede ser mejor marcador biológico que la PCR para distinguir entre las infecciones bacterianas y virales en los niños, también observaron que la procalcitonina es mejor en el caso de los niños que presentan fiebre de hasta 12 horas antes de presentarse en el hospital. Todos los pacientes con sepsis y meningitis tuvieron concentraciones de procalcitonina superiores al valor de corte de 0.6 ng/mL en la primera determinación efectuada en el departamento de urgencias. Además, la prueba rápida semicuantitativa ofreció un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con la determinación de PCR, en particular en la detección de infecciones bacterianas invasivas cuando se comparó con las infecciones localizadas de origen bacteriano o viral. Sin embargo, para el monitoreo de las concentraciones de procalcitonina y las determinaciones diarias, el análisis cuantitativo luminométrico es preferible. (Fernández López A).

N Joram y cols., estudiaron las concentraciones de procalcitonina y Proteína-C Reactiva en sangre del cordón umbilical de 197 recién nacidos; 167 con sospecha de infección materno-fetal y 30 como grupo control, 161 fueron de término y 36 fueron de pretérmino, con el propósito de evaluar su valor diagnóstico como un marcador de infección. Reportando los siguientes resultados, sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de; 87.5%, 98.7%, 87.5% y 98.7% para la procalcitonina y de 50%, 97%, 67%, y 94% para la PCR respectivamente, concluyeron los autores que las concentraciones de procalcitonina en sangre del cordón umbilical fueron un marcador biológico útil y precoz para la detección de la infección prenatal.

D Turner, C Hammerman, y cols., efectuaron un estudio con el propósito de determinar las concentraciones normales de la procalcitonina en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento y evaluar su precisión en la detección de la infección bacteriana, los autores emplearon suero de 100 recién nacidos prematuros para la determinación de procalcitonina durante los primeros 4 días de vida, los recién nacidos fueron clasificados en cuatro grupos. Se efectuaron un total de 283 determinaciones de

procalcitonina en niños sanos con la finalidad de construir una curva del comportamiento fisiológico de la procalcitonina, estratificado los resultados en dos grupos el primero de 24 a 30 y el segundo de 31 a 36 semanas de edad gestacional, el pico de máxima concentración se observó a las 28 horas de vida extrauterina; los valores retornaron a la normalidad después del cuarto día de vida extrauterina, sólo 12 niños presentaron sepsis, 13 de sus determinaciones presentaron concentraciones mayores al percentil 95, mientras que las determinaciones de los niños sanos fueron menores al del percentil 95. Los autores concluyeron que los nomogramas neonatales de los recién nacidos prematuros son diferentes a la de los recién nacidos a término, sugirieron que el incremento fisiológico de la concentración de procalcitonina en los recién nacidos prematuros puede ser por un periodo más largo que el que presentan los niños a término y por último concluyeron que las concentraciones de procalcitonina superior al percentil 95 pueden ser de utilidad en la detección de infección congénita, pero no al nacimiento.

La procalcitonina es también un indicador útil de la severidad de las infecciones bacterianas, tres estudios han informado sobre la persistencia en el incremento de las concentraciones de procalcitonina cuando se presenta falla multiorgánico, y en los niños con sepsis bacteriana que fallecieron (Casado-Flores J, Han YY, Van de Kaay) Sin embargo, Hatherill y cols., informaron de lo inadecuado de considerar una sola determinación de procalcitonina como una herramienta para el diagnóstico o pronóstico así, como la utilidad de la determinación seriada de procalcitonina para el seguimiento y evaluación del tratamiento en el caso del choque séptico.

Se concluye que la determinación de procalcitonina puede ser un marcador biológico de infección grave en niños. Sin embargo, esta prueba no puede ser utilizada como un patrón de oro para el diagnóstico de sepsis, el valor predictivo negativo no siempre es del 100%, por lo que, un valor falsamente negativo puede tranquilizar al médico con repercusiones muy serias para el paciente. Su comportamiento es mejor que las pruebas que son utilizadas en la actualidad para el diagnóstico o pronóstico de sepsis, por ejemplo el

recuento de glóbulos blancos, la PCR, velocidad de sedimentación, etc., y puede ser un complemento de utilidad en el pronóstico o diagnóstico (AMC Van Rossum).

5. JUSTIFICACIÓN

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

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

El cuadro clínico inespecífico y las escasas pruebas diagnósticas o pronósticas tempranas y específicas ocasionan el uso indiscriminado de los antibióticos en las terapias intensivas neonatales, con un alto riesgo de producirse resistencia antimicrobiana y un gasto económico exorbitante, por lo que es necesario contar con un biomarcador pronóstico que pueda discernir entre los recién nacidos con mayor probabilidad de desarrollar sepsis, reduciendo económicamente en la disminución de los días de estancia hospitalaria y el uso indiscriminado de antibióticos.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

Los métodos diagnósticos más utilizados son la biometría hemática completa, la determinación de Proteína C Reactiva, la eritrosedimentación globular, la punción lumbar, el examen de orina, los cultivos, etc., y junto con el cuadro clínico todos ellos son inespecíficos y únicamente de limitado valor diagnóstico.

En la actualidad se cuenta con escasas opciones pronosticas del desarrollo de sepsis que sean económicas y de fácil realización en el grupo de recién nacidos pretérmino con factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana, motivo por el cual se propone la determinación seriada de procalcitonina en este grupo de RN, con la finalidad de contar con marcador pronóstico de sepsis neonatal temprana.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor predictivo de la determinación seriada de procalcitonina para el desarrollo de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos pretérmino con antecedentes de ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis?

8. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS

8.1. Objetivo general

Determinar el valor predictivo de la procalcitonina seriada para sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino, con ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis.

8.2. Objetivos específicos

- 1) Determinar la utilidad predictiva de las determinaciones seriadas de procalcitonina a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas en recién nacidos pretérmino con factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana y su asociación con la aparición de la enfermedad.

- 2) Determinar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la procalcitonina como prueba pronóstica para el desarrollo de sepsis neonatal temprana.

9. HIPOTESIS

La determinación seriada de procalcitonina es un adecuado marcador biológico que ofrece una utilidad predictiva de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos pretérmino con antecedentes de ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis.

10. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio de cohorte

10.1. TIPO DE INVESTIGACION

- Clínica

10.2. TIPO DE DISEÑO

- Observacional

10.3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

- Observacional
- Analítico
- Longitudinal
- Prospectivo

11. MATERIAL Y METODOS

11.1. LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

Unidad de cuidados inmediatos, intermedios e intensivos del recién nacido, y laboratorio de Inmunología del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

11.2. DURACIÓN APROXIMADA

24 meses

11.3. UNIVERSO, POBLACIÓN DE ESTUDIO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

11.3.1. UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas o corioamnionitis materna.

11.3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Recién nacidos pretérmino con antecedentes de ruptura prematura de membranas o corioamnionitis materna y que hayan nacido en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

11.3.3. UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Recién nacidos pretérmino con antecedentes de ruptura prematura de membranas o corioamnionitis materna, nacidos en el INPer durante el período de estudio, que cumplan con los criterios de entrada y que sus padres o tutores acepten participar en el estudio.

11.3.4. MÉTODO DE MUESTREO

Se efectuó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de entrada y desearon participar en el estudio, hasta que se alcanzó el tamaño de la muestra calculada.

11.3.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizó por medio de diferencia de medias entre los resultados de procalcitonina en pacientes con y sin sepsis.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

$$S = 9.2173474$$

$$D = (5.26 - 1.00)^2$$

$$N = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 * 84.959493}{(4.26)^2} = \frac{2(7.84) (84.959493)}{18.15} = 73$$

N= 73 Pacientes por grupo (con y sin sepsis)

11.4. CRITERIOS DE ENTRADA (INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN)

11.4.1. CRITERIOS DE ENTRADA

11.4.1.2. INCLUSION

- a) Recién nacido pretérmino que haya nacido en el Instituto Nacional de Perinatología
- b) Antecedente de ruptura prematura de membranas o corioamnionitis materna
- c) Carta de consentimiento informado

11.4.1.2. NO INCLUSION

- a) Recién nacido con defectos congénitos mayores.

- b) Cromosomopatías 13 y 18 o anencefalia.
- c) Defectos de pared abdominal del tipo de la gastrosquisis y onfalocele roto.
- d) Malformaciones de tubo neural.

11.4.2. CRITERIOS DE SALIDA

11.4.2.1. EXCLUSION:

- a) Con asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, neumotórax

11.4.2.2. ELIMINACION

- a) Que no se pueda efectuar el seguimiento o no se puedan completar las determinaciones.

11.5 VARIABLES EN ESTUDIO

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES EN ESTUDIO

11.5.1 INDEPENDIENTE (PREDICTORA)

- Concentración plasmática de procalcitonina

Categoría: Cuantitativa.

Escala de medición: Continúa.

Unidad de medición: ng/mL

Definición operacional: Se determinará por medio de un análisis cuantitativo inmunoluminimétrico (Lumitester PCT, Brahms Diagnostica, Berlin, Alemania), utilizando dos anticuerpos diferentes contra los epítomos CT y CCP-1 de la PCT. El analizador calcula automáticamente la concentración de PCT en cada muestra mediante una curva de calibración, generada por un procedimiento de curva patrón con calibración de 2 puntos. Los resultados se expresan en ng/mL.

11.5.2 DEPENDIENTE (DESENLACE)

- Sepsis neonatal

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de Medición: Dicotómica (presencia o ausencia)

Definición operacional: El diagnóstico se efectuará al conjuntar la suma de dos o más datos clínicos con dos o más alteraciones hematológicas, se confirmo por medio de hemocultivo positivo.

Definición conceptual: Se realizará el diagnóstico de sospecha de sepsis, al cumplir con 2 o más de los siguientes criterios clínicos de síndrome de respuesta infamatoria sistémica (SRIS):

Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$

Taquicardia >180 latidos/min en los RN, >160 latidos/min en lactantes o >150 latidos/min en niños mayores

Taquipnea >60 respiraciones/min en RN y lactantes o >50 respiraciones/min en niños mayores o $\text{PaCO}_2 <32$ torr

Ante la sospecha clínica se tomarán controles hematológicos, para evaluar los índices de infección:

Leucocitos: $<5,000$, o $>30,000$ cél/mm³

Relación Bandas Neutrófilos: >0.20

Bandas totales: $>10\%$ o >1500 cél/mm³

Plaquetas: $<100,000/\text{mm}^3$

Proteína C Reactiva (PCR) niveles positivos >16 mg

Velocidad de sedimentación globular (VCG): Valores >20 mm por hora

- Corioamnioititis clínica

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición operacional: El diagnóstico de corioamnioitis clínica se estableció cuando la madre presentó temperatura por arriba de 37.8°C y dos o más de los siguientes criterios clínicos o de laboratorio:

1.- Clínicos

- a. Taquicardia fetal persistente (>180 latidos por minuto).
- b. Taquicardia materna (>100 latidos por minuto).
- c. Dolor a la movilización uterina.
- d. Actividad uterina regular (más de 6 contracciones en una hora).
- e. Material fétido o purulento del tracto vaginal.

2.- Laboratorio

- a. Proteína C reactiva >2 mg/dL.
- b. Leucocitosis (>16,000/mm³)
- c. Bandemia (>6%)
- d. Presencia de fosfatidilglicerol en la muestra (pool) de líquido amniótico, obtenido del fondo de saco vaginal.

- Ruptura prematura de membranas (RPM)

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Cuando las membranas amnióticas se rompieron antes de la semana 37 de la gestación y al menos dos horas antes de iniciado el trabajo de parto.

11.5.3 OTRAS VARIABLES A CONTROLAR

- Edad gestacional

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Continua, de razón

Unidad de análisis: Semanas de gestación

Definición Operacional: La edad gestacional se estimó por medio de la fecha de última menstruación (FUM), Capurro o Ballard

Definición conceptual: Semanas transcurridas entre el primer día de la última menstruación, hasta el nacimiento.

- Uso prenatal de corticoesteroides

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Utilización de esteroides, betametasona (dos dosis de 12mg, espaciadas por 12 h o dexametasona 6 mg 4 dosis cada 12 h intramuscular), desde 6 semanas, hasta 48 h de la resolución.

Definición conceptual: Terapia prenatal para estimular la maduración pulmonar en el caso de amenazas de parto pretérmino.

- Embarazo múltiple

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Es la presencia de más de un feto en el vientre materno.

- Asfixia perinatal

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: El diagnóstico de asfixia se realizó con los siguientes criterios:

- a. Apgar <3 persistente por más de 5 minutos.
- b. Acidosis metabólica o mixta en sangre de arteria umbilical (pH <7.00 y déficit de base <-13)

- c. Manifestaciones neurológicas (convulsiones, coma, hipotonía)
- d. Falla orgánica multisistémica definida por daño a 2 o más órganos: (cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, pulmonar y/o renal)
- e. SNC: Edema, convulsiones, encefalopatía hipóxico isquémica
- f. Pulmón: HPP, alteración del surfactante, SAM
- g. Riñón. Insuficiencia renal aguda
- h. Cardiovasculares: Miocardiopatía dilatada, necrosis miocárdica, choque e hipotensión
- i. Metabólicos: Acidosis, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia
- j. Gastrointestinales: Enterocolitis necrotizante, disfunción hepática
- k. Hematológico: Leucocitosis, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada
- l. Definición conceptual: Trastorno secundario a la falla del órgano de intercambio de gases, generando un estado de acidosis (respiratoria, metabólica ó mixta)

- Uso de surfactante

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: La decisión de su aplicación se basa en las normas de perinatología.

En los menores de 32 SDG y/o 1,250 g de peso al nacer se aplica dentro de la primera media hora bajo los siguientes conceptos:

- a) Uso Profiláctico

Criterios de inclusión

1. Peso 600–1,250 g.
2. Edad gestacional <32 semanas
3. Intubación endotraqueal exitosa

Criterios de exclusión

1. Frecuencia cardiaca <100/ minuto en los primeros 5 minutos
2. Apgar a los 5 minutos ≤ 3
3. Malformaciones congénitas mayores

4. Enfermedades que interfieran con la función Cardiopulmonar (hidrops fetal, TORCH, etc.)
5. Conocimiento o sospecha de enfermedad cromosómica incompatible con la vida (trisomía 13, 18), anencefalia, etc.

b) Uso de rescate

Criterios de aplicación (primera dosis)

1. Peso al nacer de 600-1,750 g
2. Rx. compatible con SDR
3. Necesidad de asistencia ventilatoria fase III con $FiO_2 >40\%$ para lograr una $PaO_2 >60$
4. Edad menor a 8 h
5. Normoglicémico, normotenso, sin hemorragia pulmonar activa, en caso de barotrauma, primero corregir éste.
6. De preferencia debe tener catéter arterial umbilical y/o arterioclisis y debe contarse con un monitor de saturación transcutánea de oxígeno.

Criterios de exclusión

1. Malformaciones congénitas mayores.
2. Apgar a los cinco minutos de 0.

- Uso de antibióticos maternos en el periodo periparto

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Cuando se aplican antimicrobianos en periodo comprendido el último 10% de la gestación + las primeras semanas post-parto

Definición conceptual: Manejo materno con antibióticos en el período que transcurre desde unas 2-3 semanas antes del parto hasta unas 3-4 semanas tras el mismo.

- Uso posnatal de corticoesteroides

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Manejo con corticosteroides posterior al nacimiento.

- Transfusión sanguínea

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Uso de derivados sanguíneos en el paciente

- Uso de catéteres umbilicales

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Colocación de un catéter, que es una sonda o un tubo largo, suave y hueco en los vasos sanguíneos umbilicales.

Definición conceptual: Un catéter venoso umbilical se coloca en los recién nacidos clínicamente comprometidos, permite la administración de líquidos y medicamentos sin tener que reemplazar una vía intravenosa frecuentemente. Este tipo de catéter se puede usar si el bebé es muy prematuro, tiene problemas intestinales que impiden su alimentación o necesita medicamentos fuertes para tratar los problemas de presión arterial.

- Uso de catéter percutáneo

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: El catéter percutáneo es un catéter venoso central radiopaco, de silicona, dúctil y elástico, que permite efectuar al recién nacido la administración de fluidos I.V. por períodos prolongados a través de una punción venosa periférica.

Definición conceptual: Colocación de catéter central a través de una vena periférica.

- Alimentación parenteral

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Técnica de soporte nutricional artificial cuyo objetivo es mantener el estado nutricional correcto del paciente cuando la vía enteral es inadecuada o insuficiente.

- Ventilación mecánica

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómicas

Definición Operacional: Utilización de un dispositivo artificial para ayudar al paciente a respirar.

- Hiperbilirrubinemia

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: Incremento de las cifras de bilirrubinas séricas, directas y/o indirecta dependientes de la edad gestacional.

- Hemorragia intraventricular

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica

Definición Operacional: La Hemorragia intraventricular-periventricular (HIV-HPV) corresponde a la hemorragia que se origina en la matriz germinal subependimaria, que en la vida intrauterina es el sitio de proliferación de neuroblastos, desde donde migran.

11.5.4. DEFINICIÓN DE CASO

Se considerará caso aquel recién nacido menor de 37 semanas de edad gestacional con datos clínicos de SRIS y/o hemocultivo positivo en las primeras 72 h de vida.

11.5.5. DEFINICIÓN DE CONTROL

Recién nacido menor de 37 semanas de gestación con antecedentes de RPM y/o corioamnionitis, sin manifestaciones clínicas y/o cultivos negativos en las primeras 72 h de vida.

11.6 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

El estudio comenzó en la Unidad tocoquirúrgica, cuando nace un paciente en las condiciones referidas de los criterios de inclusión, el investigador llenó el formato y solicitó el consentimiento informado por escrito, el médico encargado del nacimiento tomó una muestra sanguínea de la arteria del cordón umbilical, en un tubo colector para muestras sanguíneas neonatal tapón morado con K₂EDTA 250-500 µL, esta fue la muestra basal o de 0 h, posteriormente se tomó a las 12, 24, 48 y 72 h y se envió a la brevedad posible al laboratorio de inmunología localizado en la torre de investigación, donde se procedió a la centrifugación de la muestra a 2500 rpm por 10 minutos, obteniéndose el plasma el cual se almacenó a -4°C, en caso de no poder enviar la muestra a la torre de investigación se procedió a la centrifugación y separación del plasma el cual se almacenó en el congelador del laboratorio de urgencias, para posteriormente ser trasladado al laboratorio de inmunología donde se procedió a la determinación de procalcitonina.

11.7. METODO DE ANÁLISIS DE LA MUESTRA

La determinación de procalcitonina sérica se efectuó por el método analítico cuantitativo inmunoluminimétrico, (Lumitester PCT, Brahms Diagnostica, Berlín, Alemania), con un tiempo promedio de realización de 2 h, requiriendo de 20 a 50 μ L de suero o plasma.

11.8. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO



12. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Objetivos	Hipótesis	Técnica Estadística
<p>General: Determinar el valor predictivo de la procalcitonina seriada para sepsis neonatal temprana en RNP, con RPM y/o corioamnionitis.</p>	<p>La determinación seriada de procalcitonina es un adecuado marcador biológico que ofrece una utilidad predictiva de sepsis neonatal temprana en RNP con antecedentes de RPM y/o corioamnionitis.</p>	<p>Se realizó un análisis de regresión logística para las concentraciones plasmáticas de procalcitonina a los 0, 12, 24, 48 y 72 h y el desarrollo de sepsis neonatal temprana.</p> <p>Se realizó un análisis de varianza de Friedman o análisis de varianza bifactorial de Friedman para muestras dependientes a fin de comparar las concentraciones de procalcitonina en diferentes tiempos de cada paciente.</p> <p>Se realizó el análisis de comparación para variables cualitativas sin una distribución normal por medio de la prueba de U de Mann-Whitney y T Student's para las variables cuantitativas.</p> <p>Se realizó el análisis de asociación entre las variables cualitativas utilizando la prueba X^2 o la prueba exacta de Fisher.</p> <p>Se controló el efecto de las variables confusoras con RR.</p>
<p>Específicos: Determinar la utilidad predictiva de las determinaciones seriadas de procalcitonina a las 0, 12, 24 y 72 h en RNP con</p>		<p>Se realizó curvas ROC para la localización del punto de corte más apropiado de las variables dependientes, así como los porcentajes de sensibilidad, especificidad y valores Predictores para procalcitonina seriada.</p>

<p>factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana y su asociación con la aparición de la enfermedad.</p> <p>Determinar la sensibilidad, la especificidad, el VPP y VPN de la procalcitonina como prueba pronostica para el desarrollo de sepsis neonatal temprana.</p>		
---	--	--

13. ASPECTOS ÉTICOS

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

- Con mayor al mínimo.
 - Historia clínica
 - Toma de muestra sanguínea

La venopunción se efectuó con técnica de asepsia y antisepsia para evitar contaminación e infecciones, y está se efectuaron por personal capacitado.

En caso de presentar dolor, se aplicó analgesia (paracetamol 10 mg/kg/dosis) y en caso de hemorragia secundaria a la punción se aplicó parche compresivo.

El manejo de los residuos peligrosos biológico-infecciosos se realizó conforme a los preceptos de la NOM-087-ECOL-1995, Que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica y de investigación.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores para participar en el estudio en todos los pacientes.

El estudio se sometió a evaluación y registro por las comisiones de Investigación y Ética en Investigación del Instituto Nacional de Perinatología.

14. RESULTADOS

Se estudiaron 126 recién nacidos prematuros, menores de 37 semanas, cuyas madres tuvieron el antecedente de ruptura de membranas y/o diagnóstico de corioamnionitis, de los cuales fueron 61 mujeres y 65 hombres, con una relación de 1:0 - 1.06, resultando 62 pacientes con sepsis neonatal temprana y 64 sin la enfermedad, en el cuadro 1,2 y 3, muestran las características generales de los neonatos que participaron en el estudio, encontrándose un peso promedio de 1873gr. (de. 700.27gr) y edad gestacional de 33.3sdg (de 3.42sdg)general.

Cuadro 1. Distribución de pacientes según sexo

		Sepsis Neonatal		Total
		si	no	
Sexo	femenino	29	32	61
	masculino	33	32	65
Total		62	64	126

Los antecedentes maternos estudiados no reportaron diferencias estadísticas, la edad materna media fue de 28 años (de=7.1), a 64 se le administraron antibióticos prenatales, de los cuales 20 desarrollaron sepsis y 42 no. El peso de los pacientes que presentaron sepsis tuvo una media de 1692.45 (de. 676.256) a diferencia de los pacientes sin sepsis, con media de 2048.48 (de. 683.240) con una significancia entre la presencia de sepsis de $p=0.04$, la talla y perímetro cefálico también mostraron diferencias entre los grupos, para talla: media de 42.3 (de=4.8) $p=0.026$ y PC 30.1 (de=3) $p=0.004$, mientras que la edad gestacional entre los grupos fue para sepsis de 32.5 y para no sepsis de 34.1. Los pacientes con edad gestacional por FUM menores de 34 semanas se valoraron clínicamente al nacer con Escala de Ballard, la cual reporta una media de 29.7semanas (de= 2) $p=0.042$, y los mayores de 34 semanas se calificaron con Capurro, que reportó media de 35.1semanas (de=2.8) $p=0.01$

La valoración de Apgar no presentó diferencias significativas.

Cuadro 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

	Sepsis		P**
	Si M (DE)	No M (DE)	
Edad Gestacional	32.5 (3.4)	34.15 (3.2)	0.007
Edad Materna	28.98 (1.6)	30.7 (2.2)	0.837
Capurro	34.17(3.15)	36.04 (2.3)	0.01
Ballard	28.98 (1.6)	30.7 (2.2)	0.042
Peso	1692.45 (676.2)	2048.48 (683.2)	0.004
Talla	41.38 (4.95)	43.29 (4.56)	0.026
PC	29.31 (3.23)	30.86 (2.58)	0.004

**TStudents

El antecedente de corioamnionitis se presentó en 25 pacientes con sepsis y 3 sin sepsis 22.2% (p. 0.000) de los que desarrollaron sepsis y la ruptura prematura de membranas en 27 pacientes (p. 0.077), sin significancia estadística. Los antibióticos anteparto se aplicaron en el 66.7% de los pacientes que no presentaron sepsis y en el 33.3% de los que si la presentaron y los esteroides prenatales se aplicaron en el 42.9% de los pacientes. El 56.3% de los pacientes se clasificaron como hipotrófico por corresponder a pesos menores del percentil 10 para la edad, el 40.5% eutróficos y solo el 2.4% se clasifico como hipertrófico, mayores del percentil 90 para la edad. (Cuadro 3)

Cuadro 3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

	Sepsis		p
	Si M (DE)	No M (DE)	
Corioamnionitis Clínica	25(40.3))	3 (4.7)	.000
RPM	27 (43.5)	38 (59.4)	.077
Antibiótico anteparto	20 (32.3)	22 (34.4)	.802
Esteroides	32 (51.6)	22 (34.4)	.052
Meconio	3 (4.8)	6 (9.4)	.325
Hipotrófico	37 (59.7)	34 (53.1)	.460
Eutrófico	24 (38.7)	27 (42.2)	.692
Hipertrófico	2 (3.2)	1 (1.6)	.542

Se reportaron 62 casos de sepsis neonatal, diagnosticada dentro de las primeras 72hrs de vida. En el cuadro 4 se muestran las manifestaciones clínicas reportadas, de las cuales, fiebre se presentó 70.9% de los casos de sepsis ($p=0.00$), signos vasomotores 25.8% ($p=0.031$), hipotermia 38.7% ($p=0.00$), taquicardia 58% ($p=0.00$), distensión abdominal 43.5% ($p=0.003$), ictericia 53.2% ($p=0.004$) e hipotonía, tienen diferencia estadísticamente significativa para sepsis.

Cuadro 4 Manifestaciones clínicas

	Sepsis		P*
	Si N(%)	No N (%)	
Fiebre	44 (71)	16 (25)	0.00
Hipotermia	24 (38.7)	7 (11.1)	0.00
Signos Vasomotores	16(25.8)	7 (10.9)	0.031
Taquicardia	36 (58.1)	13 (20.3)	0.00
Distensión Abdominal	27 (43.5)	12 (18.8)	0.003
Hipotonía	2 (3.2)	8 (12.5)	0.055
Ictericia	33 (53.2)	18 (28.1)	0.004

* U Mann-Whitney

En cuanto a las otras pruebas diagnósticas, únicamente la relación bandas neutrófilos, con una p de 0.031 mostró diferencias estadísticamente significativas con el grupo de sepsis. (Cuadro 5).

Cuadro 5 Resultado Pruebas diagnosticas

Prueba	Sepsis		p
	Si Media (DE)	No Media (DE)	
Leucocitosis	35,100 (9052.6)	34,077.7 (11,945.16)	.811
Leucopenia	3,850 (821.58)	4,018 (911.1)	.707
Plaquetopenia	101,809.52 (33521.06)	93,222.22 (40971.8)	.552
Plaquetosis	475,250.5 (368,925.85)	581,333.33 (64259.8)	.651
Bandas	1.96 (6.1)	0.78 (2.0)	.144
Relación BN	0.1 (0.11)	0.033 (0.03)	.049

**T Student

En el cuadro 6 se muestran las intervenciones que se realizaron a los neonatos, encontrándose que 29 (23%) de los pacientes con sepsis requirieron ventilación mecánica por lo menos por un día y 14 (11.1)% de los pacientes sin sepsis también ocuparon esta maniobra, ($p=.003$) los catéteres umbilicales el arterial se colocó en 9 pacientes (7.1%) de los que desarrollaron sepsis y en 2 (1.6%) de los que no ($p=.024$), mientras que el venoso se colocó en 41 (32.5%) pacientes con sepsis y 13 (10.3) sin sepsis ($p=0.00$), la alimentación parenteral en 51(40.5%) de pacientes con sepsis y 25 (19.8%) sin la enfermedad $p=0.00$ La intubación endotraqueal se aplicó en 2 pacientes de cada grupo($p=0.974$).

Cuadro 6. Intervención en los pacientes

	Sepsis		P++
	Si N(%)	No N(%)	
Ventilación mecánica	29 (23)	14 (11.1)	0.003
Catéter umbilical arterial	9 (7.1)	2 (1.6)	0.024
Catéter umbilical venoso	41 (32.5)	13 (10.3)	.000
Alimentación Parenteral	51 (40.5)	25 (19.8)	.000
Intubación endotraqueal	2 (1.6)	2 (1.6)	0.974

++ X^2

El antecedente de corioamnionitis materna se presentó en 25 casos (19.8%) de los pacientes con sepsis y solo el 2.4% de los pacientes sin sepsis ($p= 0.00$) y la ruptura prematura de membranas en 27 pacientes con sepsis y 38 sin la enfermedad

Cuadro 7 Frecuencia y significancia de corioamnionitis y RPM

	Sepsis Neonatal		p
	si	no	
Corioamnionitis Clínica	25 (19.8)	3 (2.4)	.000
RPM	27 (21.4)	38 (30.2)	.077

A todos los pacientes se les realizó prueba de PCR, no mostrando diferencias significativas con una p de 0.364.

Se obtuvieron 18 cultivos positivos, de los cuales 14 se presentaron en el grupo de sepsis, con una p de 0.009 de los gérmenes identificados el de mayor frecuencia fue *E col*, seguido por *Streptococcus* del grupo B, *Chlamydia trachomatis*, *Candida sp* y *Ganderella*.

Cuadro 8. Cuadro de diferencias cultivo

	Sepsis Neonatal		P++
	si N(%)	no	
Cultivos	14 (11.1)	4(3.2)	0.121
PCR	19 (15.1)	15 (11.9)	0.364

++X²

Se recolectaron 516 muestras en 5 diferentes momentos, reportándose con diferencias estadísticamente significativas para sepsis neonatal temprana, los correspondientes a las 12 y 24h. Las mediciones de procalcitonina presentaron al nacimiento media de 5.2(de=9.2) contra 2.8(de=6.1)del grupo con sepsis, a las 12h, se reportó media de 9.74 (de= 15.1) contra 4.39(de=9.3), a las 24hrs la media fue de 7.65(de=11.9) contra 3.7(de=7.7), a las 48h de 6.43(de=9.2) contra 3.56(de=6.56) y a las 72h de 6.40(de=7.5) contra 4.86(5.83). El cuadro 9 muestra las cifras de procalcitonina presentada en los pacientes con o sin la enfermedad en los 5 diferentes tiempos.

Cuadro 9 Valores de procalcitonina

	Sepsis		p
	si Media(DE)	si Media(DE)	
Procalcitonina 1	5.26 (9.2)	2.82 (6.17)	.086
Procalcitonina 2	9.74 (15.1)	4.39 (9.3)	.018
Procalcitonina 3	7.65 (11.9)	3.73 (7.7)	.032
Procalcitonina 4	6.43 (9.2)	3.56 (6.5)	.088
Procalcitonina 5	6.40 (7.5)	4.86 (5.83)	.482

P** t Student

Dado el área bajo la curva de las 5 mediciones que se efectuaron de Procalcitonina en forma seriada no es de ayuda para predecir quien de los recién nacidos desarrollará o no sepsis neonatal temprana.

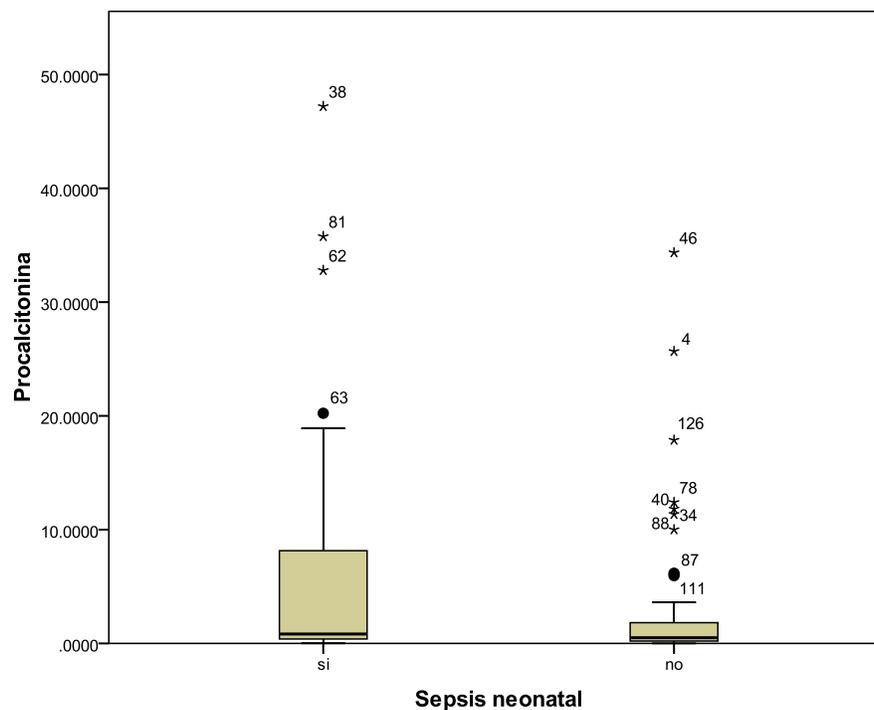
Cuadro 10. Indicadores estadísticos para la evaluación pronóstica del biomarcador procalcitonina

Muestra	1 ^a	IC	2a	IC	3a	IC	4a	IC	5a	IC
VPN	56	45.3-66.1	62.1%	50 - 72.8	62.5	52.06 - 71.89	52.5	40.04 - 64.7	33.3	17.1 - 54.6
VPP	59.5	44.5-73.0	61.7%	49 - 72.9	60.42	46.3 - 72.98	50.7	39 - 62.3	45.6	36.3 - 55.2

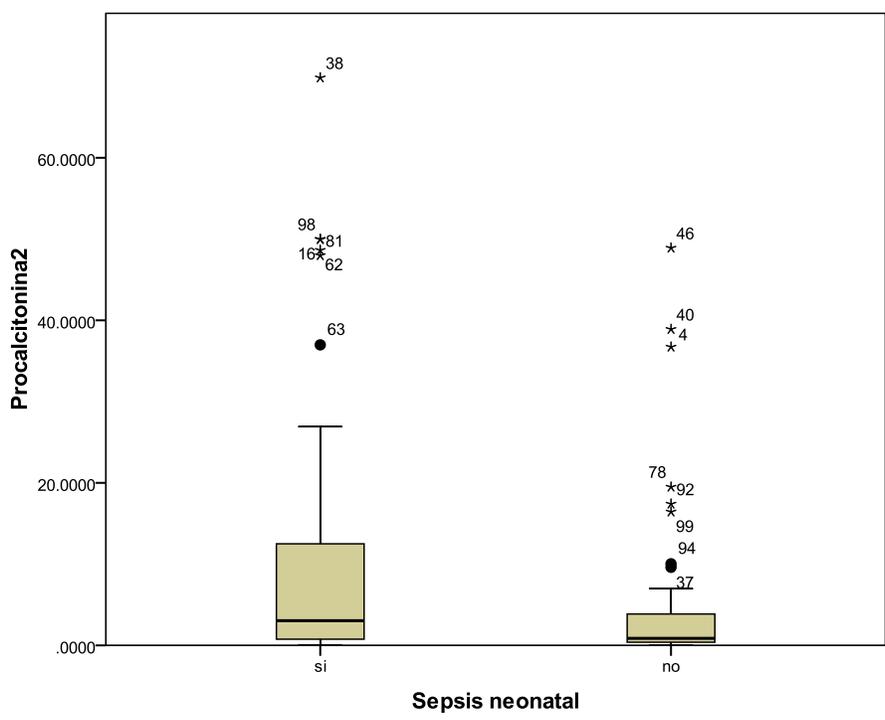
Sensibilidad	40%	ic 29-52	59.7	47.3 -71.0	46.77	34.9 - 59.02	54.8	42.5 - 66.5	77.05	65.09 - 85.81
Especificidad	73.4	ic 61.5-82.7	64.1	51.8 - 74.7	74.32	63.35 - 82.9	48.4	36.6 - 60.4	11.11	5.49 - 21.2
CPP o LR(+)	1.52	0.91- 2.52	1.66	1.12 - 2.44	1.82	1.1 - 2.9	1.06	0.7 - 1.4	0.86	0.7 - 1.0
CPN o LR (-)	0.81	0.62-1.7	0.629	0.44 - 0.89	0.71	0.53 - 0.95	0.93	0.64 - 1.34	2.06	1.1 - 4.2

Los resultados de la prueba pronostica en los 5 diferentes tiempos muestran una baja sensibilidad y especificidad, así como un valor predictivos positivos y negativos bajos, por lo que se concluye que no es un biomarcador de utilidad pronóstica en pacientes pretérmino, dentro de las primeras 72h

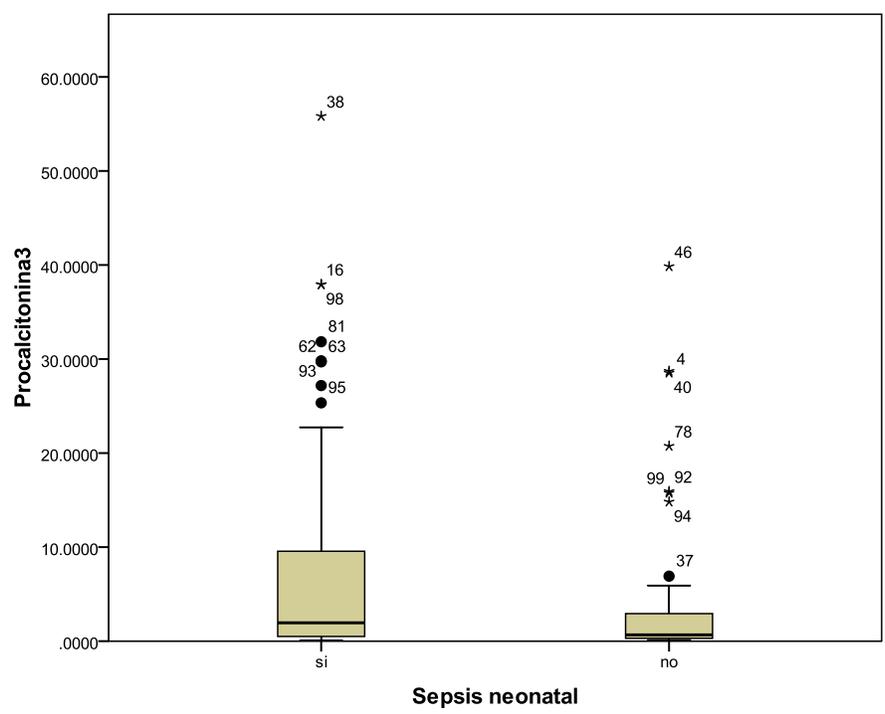
Grafica 1 Grafica de procalcitonina al nacimiento (cordón umbilical)



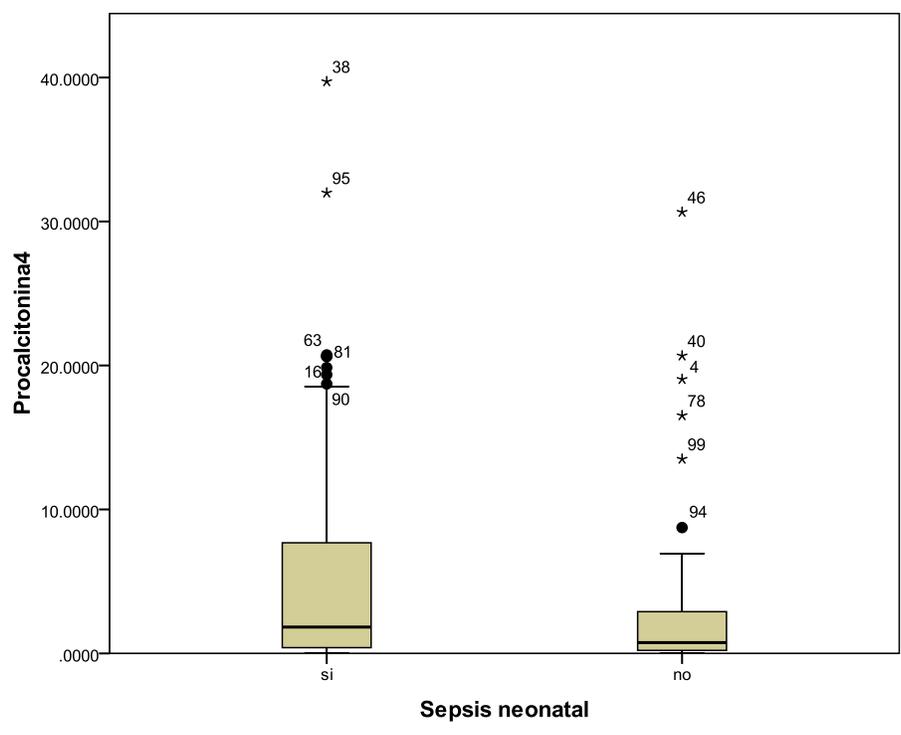
Grafica 2. Procalcitonina a las 12h de vida extrauterina



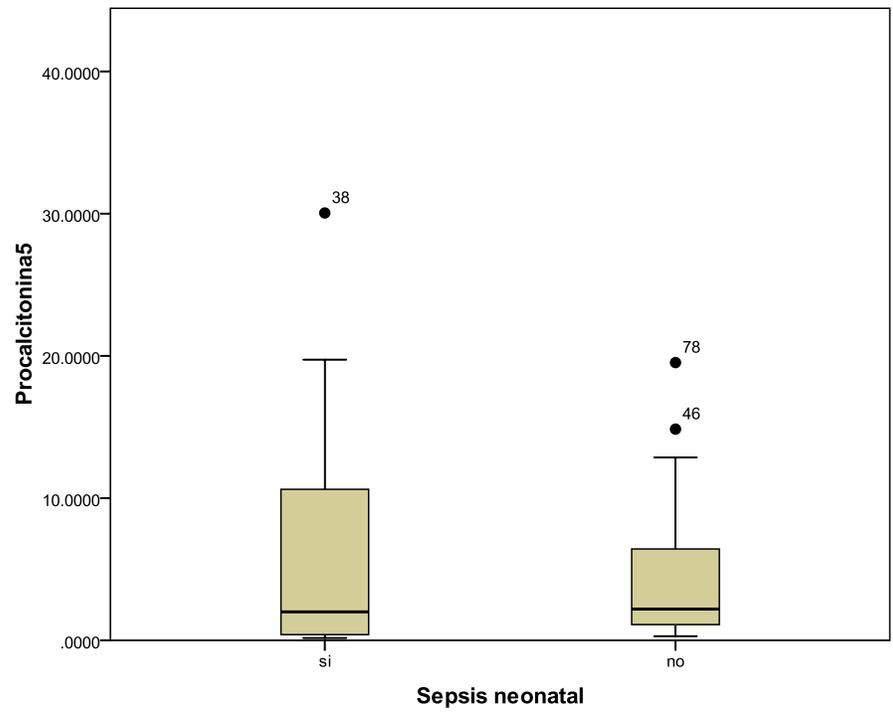
Grafica 3. Procalcitonina a las 24 h de vida extrauterina



Grafica 4 Procalcitonina a las 48 h de vida extrauterina

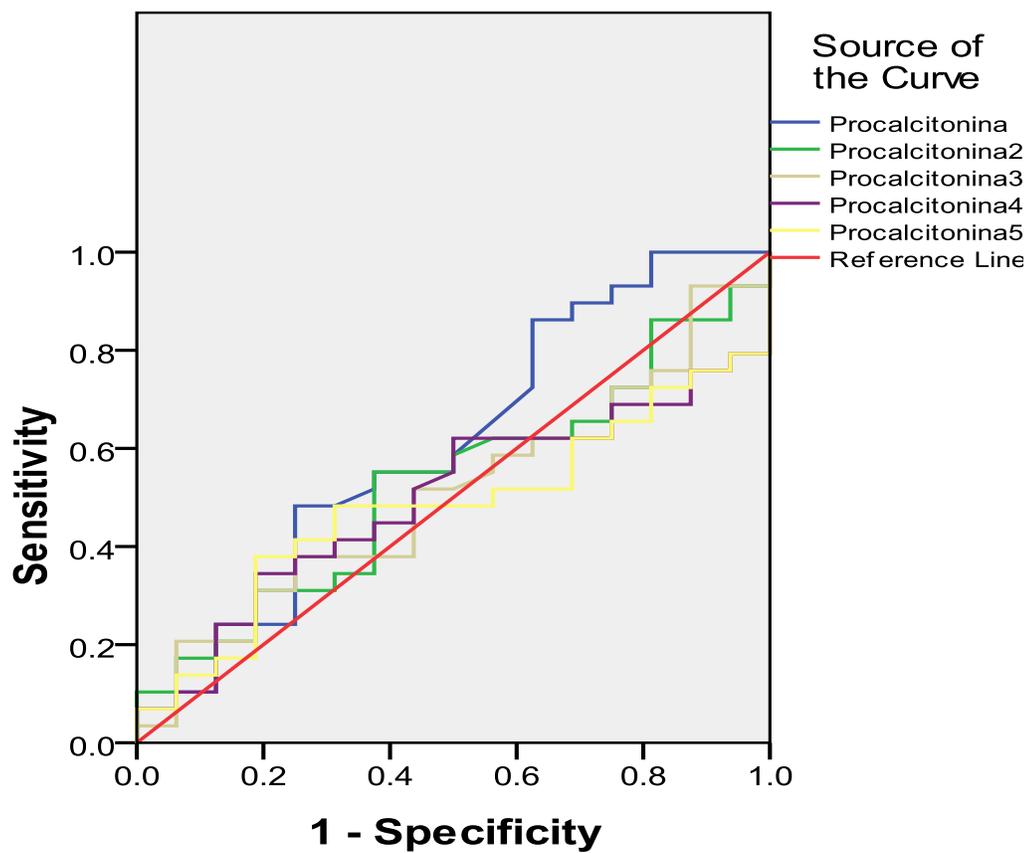


Grafica 5. Procalcitonina a las 72h de vida extrauterina



Grafica 6 curva ROC Procalcitonina seriada

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Cuadro 11. Resultados de la prueba diagnóstica. Variables 1,2,3,4 y 5 muestras de PCT para curvas de ROC.

Variable(s)	ABC (IC 95%)	p
Procalcitonina	0.61(0.41 – 0.79)	.231
Procalcitonina2	0.53 (0.35 - 0.7)	.767
Procalcitonina3	0.50(0.33 – 0.68)	.934
Procalcitonina4	0.497(0.33 – 0.67)	.972
Procalcitonina5	0.481(0.31 – 0.65)	.831

15. DISCUSIÓN

En cuanto a la presencia de corioamnionitis materna, si se presento diferencia estadísticamente significativa para sepsis neonatal con ($p=0.00$), como se reporta en la literatura, ruptura prematura de membranas, encontramos que no hay diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, lo que no coincide con lo reportado en la literatura que reporta hasta 6 veces mayor frecuencia en los pacientes con corioamnionitis en los pacientes con sepsis, lo que podemos a que probablemente a los pacientes con dx de corioamnionitis se manejan con antibióticos prenatales y se continua en los recién nacidos hasta 7 días, motivo que puede cambiar el pronostico y evolución del recién nacido. De la misma forma la ruptura de membranas no se encuentro como significativa para el desarrollo de sepsis, aunque si se encuentro con mayor numero en los pacientes que desarrollaron la enfermedad.

16. CONCLUSIONES

Consideramos que los valores de Procalcitonina dentro de las primeras 48h es muy controversial, considerando que el sistema inmune de los recién nacidos pretérmino aun la respuesta inmunológica innata es mas lenta. Por lo que se concluye que no es de utilidad para la preedición de sepsis neonatal temprana en las primeras horas de vida, en este grupo de recién nacidos con factores de riesgo.

La Procalcitonina sigue siendo un marcador biológico inespecífico con una utilidad diagnostica comprobada en niños y adultos, no asi en recién nacidos donde los resultados observados aún son muy controversiales.

Hasta el día de hoy existen marcadores biológicos predoctores de difícil realización, como interleucinas, que requieren de toda una

infraestructura y hasta el momento han sido utilizados en investigación pero no llevados a la práctica clínica diaria.

17. AGRADECIMIENTOS

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Pickler R, Brown L, McGrath J, Lyon D, Rattican D, Cheng CY, Howland L, Jallo N. Integrated Review of Cytokines in Maternal, Cord, and Newborn Blood: Part II—Associations With Early Infection and Increased Risk of Neurologic Damage in Preterm Infants *Biol Res Nurs* April 2010 11: 377-386.
- 2) González-Osoyo M, De la O-Vizcarra M, Garibay-González F. Identificación de marcadores hematológicos para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Militar Regional de Irapuato, Gto., *Rev Sanid Milit Méx* 2006; 60(6):390-396.
- 3) Villegas SR, Muro FR, Garduño EJ, Cuevas ML, Madrigal MO, Estrada FJ, García HJ. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. *Enf Inf Microbiol* 2008 28(2):51-59.
- 4) Velasco-Murillo V, Palomares-Trejo A, Navarrete-Hernández E. Causalidad y tendencia de la mortalidad perinatal hospitalaria en el IMSS, 1998-2002 *Cir Ciruj.* 2003; 71:304-313.
- 5) Miranda-Del-Olmo H, Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, Oslas LP, Acosta-Gómez Y. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2003; 66 (1):22-28.
- 6) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan; 6(1):2-8.
- 7) Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med* 31(2003) 60-68.
- 8) MUSSAP R. DEGRANDI L. CATALDI V. FANOS M. PLEBANI. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother* 2007; 19 (2) 35-38
- 9) Kocabaş E, Sarikçioğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007 Jan-Mar;49(1):7-20.
- 10) Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala B, Angst D, Schweig L, Procalcitonin as a screening test for Late-Onset Sepsis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *J of Perinatol.* 2005; 25:397–402

-
11. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Shoo K. Lee. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants
Am J Obstet Gynecol 2009;200:372.e1-372.e6.
- 12) Renato C. Couto, José A. A. Barbosa, Tânia M.G. Pedrosa and Fernando M. Biscione C-reactive protein –Guided Approach May Shorten Length of Antimicrobial Treatment of Culture-Proven Late-Onset Sepsis. An Intervention Study. BJID 2007; 11(2): 240-245.
- 13) Ng P, Cheng S, Chui K, Fok T, Wong M, Wong W, Wong R, Cheung K. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. Arch Dis Child 1997; 77:F221-F227.
- 14) Morag I, Dunn M, Nayot D, Shah P. Leukocytosis in Very Low Birth Weight Neonates: Associated Clinical Factors and Neonatal Outcomes J Perinatol. 2008;28(10):680-684
- 15) Brown L, Shaw T, Wittlake W. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? Emerg Med J 2005; 22:256–259.
- 16) Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, Young L, Saxonhouse MA, Bailey M, Lawrence RM, Sola-Visner MC. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. Pediatr Res. 2008.
- 17) Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, Mancuso M, Papoff P. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. Acta Paediatr. 1999 Mar; 88(3):332-7.
- 18) Lam H, Ng P. Biochemical markers of neonatal sepsis. Pathology. 2008 Feb; 40(2):141-8.
- 19) Ng, Pak C.; Lam, Hugh S. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2006 Apr; 18(2):125-131.
- 20) Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, Krauss AN, Auld PA, Nesin M. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. Am J Perinatol 2003 Nov; 20(8):491-501.
- 21) Zuppa AA, Calabrese V, D'Andrea V, Fracchiolla A, Scorrano A, Orchi C, Romagnoli C. Evaluation of C reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. Minerva Pediatr 2007 Jun; 59(3):267-74

- 22) Ng PC, Li K, Wong R, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Nov; 77(3):F221-7.
- 23) Flores-Herrera O, Uribe A, GarcíaPerez C, Milan R, Martinez R. Identificación de bacterias causales de sepsis neonatal mediante la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) *Acta Pediátrica Méx* 2009; 30 (3):148-155.
- 24) Reier-Nilsen T, Farstad T, Nakstad B, Lauvrak V, Steinbakk M. Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study *BMC Paediatrics.* 2009, 9:5.
- 25) Jordan J, Durso M, Butchko A, Jones K, Brozanski B. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16rDNA polymerase chain reaction testing. *J Mol Diagn* 2006, 8:357-363.
- 26) Jordan J, Dueso M. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DAN directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn* 2005, 7:575-581.
- 27) Muyzer G, De Wall E, Uitterlinder A. Profiling of complex microbial population by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified gene coding for 16S rRNA. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59(3):695-700.
- 28) Burton J, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nungent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis* 2002; 186:1770-80.
- 29) Burton J, Devilalrd E, Cadieux P, Hammond J, Reid G. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods waeants further investigation. *J Clin Microbiol* 2004; 42(4):1829-31.
- 30) Balamurugan R, Janardhan HP, George S, Raghava MV, Muliylil J, Ramakrishna BS. Molecular studies of fecal anaerobic commensal bacteria in acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(5):514-9.

-
- 31) Kumar P, Griffen A, Barton J, Paster B, Moeschberger M, Leys E. New bacterial species associated with chronic periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82(5):338-44
- 32) Fredricks D, Marrazzo J. Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:475-88.
- 33) Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze J , Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F65–F66.
- 34) Mishra U, Jacobs S, Doyle L, Garland S. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal Sepsis *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F208–F212
- 35) Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimme M. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related monogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F283–F286.
- 36) Alan T.. Tita N, William W. Andrews. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 37 (2010) 339–354
- 37) Howard W. Kilbride, Donald W. Thibeault. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. *Pathophysiology and Management. Clinics in Perinatology Volume 28, Issue 4 , Pages 761-785, December 2001*
- 38) Van Rossum A. Wulkan R, Oudeluys-Murphy A. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*;4: 620-30.
- 39) Arnon S. Litmanovitz. Diagnostic test in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 21:223-227.
- 40) Malik A, Charles P, Hui S, Ross A, Kirpalani H, Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:511-516.
- 41) Resch B, Gusenleitner W, Müller W. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 92;243-245.2003
- 42) Varnagy C, Silva N, García N, Bello J, Malka S, Monzón A. Estudio de la prueba BRAHMS PCT®-Q en el diagnóstico precoz de sepsis causada por bacteriemia en pacientes procedentes del laboratorio del Hospital de Clínicas Caracas. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec* 2006, 9 (2): 8-20

19. APENDICES

ANEXO 1



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Carta de Consentimiento Informado

Por medio de la presente acepto que mi hijo participe en el proyecto de investigación intitulado:

“Valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis”

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el Número _____

Invitación a participar

Por este medio se invita a usted a participar en el estudio de investigación realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, que tiene por objeto conocer el valor predictivo de la procalcitonina en prematuros con sepsis neonatal temprana.

Propósito

Evaluar el valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana, en pacientes prematuros con factores de riesgo, con fin de instalar el tratamiento orientado a cada caso en particular.

A qué actividades se compromete al participar

Se identificará que niños tienen probabilidad de entrar al estudio que cuenten con los factores de riesgo para desarrollar sepsis temprana y a sus padres se les proporcionará la información necesaria. Se tomarán muestras de sangre de cordón umbilical al nacer y del paciente a las 12, 24, 48 y 72h. Así mismo se aplicará un cuestionario a los padres. Estos cuestionarios son preguntas relacionadas con los antecedentes perinatales.

Riesgos

La toma de sangre se realizará por el médico responsable del proyecto y un residente de neonatología, pediatra certificado, preparado para dicho procedimiento.

Costos

La valoración clínica, los estudios de laboratorio y todos los recursos necesarios para esta investigación corren a cargo del Instituto Nacional de Perinatología.

Beneficios

Al participar en este estudio, su hijo recibirá una evaluación clínica de su estado de salud, así como se podrá realizar tempranamente el diagnóstico y facilitar su tratamiento. Se le entregaran sus resultados por escrito y se les dará explicación detallada de los mismos. El

investigador principal me asegura que no se identificará a mi hijo en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi persona serán manejados en forma confidencial.

Alternativas de abandono del estudio

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si los padres deciden no participar, su evaluación y tratamiento no se verán afectados de ninguna manera. Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento que lo deseen, sin que esto afecte sus calificaciones.

Derechos

La información proporcionada es confidencial y los posibles beneficios están relacionados en realizar un diagnóstico temprano que permita un manejo oportuno. Si usted requiere mayor información acerca del estudio comunicarse con la Dra. Mariana Canseco Herrera, tel. 52209900 ext. 301 o al tel. 0445514513396.

México D.F. a ____ de _____ del 2011.

Si usted está de acuerdo, ha entendido lo que significa participar en este estudio y ACEPTA participar, favor de firmar esta carta junto con dos testigos.

Nombre	Firma
Participante _____	
Padre o tutor _____	
Investigador principal _____	
Testigo 1 _____	
Testigo 2 _____	

ANEXO 2

PROTOCOLO DE SEPSIS NEONATAL

1. No. de cuestionario _____
2. Nombre del paciente _____ 3. No. de Registro _____
4. Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) ____/____/____
5. Sexo: (1) Femenino (2) Masculino
6. Edad Gestacional por FUR (dd/mm/aa): ____/____/____
7. Edad Gestacional por Capurro (dd/mm/aa): ____/____/____
8. Apgar: Al minuto: ____ A los 5 minutos: ____ 0. Presencia de meconio: (0) No (1) Si
9. Peso _____ (g)
10. Talla _____ (cm)
11. Perímetro cefálico _____ (cm)
- Hipotrofico () (0) Eutrófico () (1) Hipertrófico () (2)
12. Edad al momento de la infección _____ (días)

FACTORES DE RIESGO:

		Fecha de colocación (dd/mm/aa)	Días totales De uso
13. Maniobras de reanimación (intubación orotraqueal)	SI No		
14. Catéter venoso central	SI No		
15. Ventilación mecánica	SI No		
16. Estancia Hospitalaria	SI No		
17. Alimentación Parenteral	SI No		
18. Exanguinotransfusión	SI No		

19. Esteroide	Si No		
20. Catéter umbilical arterial	Si No		
21. Catéter umbilical venoso	Si No		
22. Venoclisis	Si No		
23. No. de intentos venoclisis			

DATOS DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Edad	FC	Paciente	FR	Paciente	Leucocitos	Paciente
0 días–1 semana	<100- >180					
1 semana-1 mes	<100- >180					
1 mes-1 año	<90- >180					

Signo	Presencia	Paciente
21. Temperatura central >38.5°C o <36.0°C	Si No	
22. Taquicardia 30 min a 4 horas o bradicardia de 30 minutos	Si No	
23. Taquipnea o ventilación mecánica	Si No	
24. Leucocitosis o leucopenia	Si No	

25. Otras manifestaciones clínicas

Distensión abdominal (1) Si	(2) No	Piel Marmórea (2) No (1) Si
--------------------------------	--------	--------------------------------

Vómito	(2) No (1) Si	Hipotonía	(2) No (1) Si
Ictericia	(2) No (1) Si	Convulsiones	(2) No (1) Si
Pobre succión	(2) No (1) Si	Cianosis	(2) No (1) Si
Dificultad respiratoria	(2) No (1) Si	Fenómenos vasomotores	(2) No (1) Si
Apneas	(2) No (1) Si	Petequias	(2) No (1) Si
Sangrados por venopun	(2) No (1) Si	Escleroderma	(2) No (1) Si
Hipoglucemia	(2) No (1) Si	Acidosis metabólica	(2) No (1) Si
Hepatomegalia	(2) No (1) Si	Esplenomegalia	(2) No (1) Si

26. Microorganismo causante del proceso infeccioso

Germen aislado			
Sitio de aislamiento			
Fecha(dd/mes/aa)			
Servicio	UCIN (0) UCIREN (1) UTQ (2)	UCIN (0) UCIREN (1)	UCIN (0) UCIREN (1)
Sensibilidad	Anexar reporte	Anexar reporte	Anexar reporte

27. Antibióticos	Tiempo de duración

29. Diagnósticos:

30. Desenlace (1) Vivo (2) Muerto

31. Autopsia (0) No (1) Si

Fecha				
Hemoglobina				
Hematocrito				
Leucocitos				
Relación B/N				
Plaquetas				
Segmenta/Bandas				
Basofilos/Eosinofilos				
Linfocitos/Monocitos				
Reticulocitos				
Neutrófilos Vacuola				
Granulación toxicas				
LCR				
Glucosa				
Proteínas				
Leucocitos (M/P)				
Eritrocitos				
Crenocitos				
Frotis de Gram				
Química sanguínea				
Calcio				
Magnesio				
Sodio				
Potasio				
Proteínas (A/G)				
Bilis directa				
Bilis indirecta				

32. Días de estancia en UCIN: ____ UCIREN ____ Días estancia total ____

ANTECEDENTES MATERNOS:

33. Edad (dd/mm/aa): ____/____/____.

34. Antecedentes ginecobstétricos: Gesta: ____ Para: ____ Abortos: __ Cesáreas: ____

35. Tipo de embarazo: (0) Simple (1) Múltiple

36. Término del embarazo: (1) Espontáneo (2) Cesárea (3) Fórceps (4) Pélvico

36. Control prenatal: SI (1) No (0) No de consultas__

37. Patología agregada: (1) Hipertensión arterial (7) Cervicovaginitis

(2) Preeclampsia (8) IVU

(3) Eclampsia

(2) Diabetes Gestacional

(4) Cardiopatía

(5) Nefropatía

(6) Enfermedad de Transmisión Sexual

(9) Otros Especificar _____

38. Trabajo de parto: (0) No (1) Espontáneo (2) Inducido

39. Tiempo de duración (horas): _____

40: Ruptura prematura de membranas: (2) No (1) Si

41. Tiempo de duración (horas): _____

42. Corioamnionitis clínica: (2) No 1 (Si) Histológica: (0) NO (1) SI

EXAMENES DE LABORATORIO

Cultivos en orden cronológico

Fecha	Espécimen	Resultado

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TITULO DEL PROTOCOLO: Valor predictivo de la procalcitonina para sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros con antecedente de ruptura prematura de membranas y/o corioamionitis

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Mariana Canseco Herrera

Fecha de inicio: Al momento de su aprobación

Fecha de terminación: 24 meses después de su aprobación

Actividades	Año 2011							Año 2012			
	Juni o	Juli o	Agost o	Septiem bre	Octubr e	Noviem bre	Diciem bre	Ener o	Febrer o	Marz o	Abr il
Desarrollo de protocolo	x	x	x	X	x	X	X	x	x		
Revisión de la literatura para el planteamiento del problema		x		X	x	X	X				
Análisis cualitativo de la literatura							X	x			
Formulación del planteamiento del problema		x							x		
Formulación del marco teórico conceptual		x		X	x	x	X	x	x		
Formulación de la justificación		x							x		
Formulación de objetivo general y objetivos específicos		x							x		
Presentación al comité de investigación			x							x	
Recolección del tamaño de muestra										x	X
Análisis de resultados											X
Presentación de resultados											X

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Investigador: Mariana Canseco Herrera

Revisión bibliográfica

Elaboración del protocolo

Identificación y obtención de las muestras sanguíneas en los recién nacidos pretérmino con y sin sepsis neonatal temprana, así como factores de riesgo

Químico: procesamiento de las muestras en el laboratorio de inmunológica

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS

Materiales

Reactivo para procalcitonina con el método analítico cuantitativo inmunoluminimétrico, (Lumitester PCT, Brahms Diagnostica, Berlín, Alemania), con un tiempo promedio de realización de 2 h, requiriendo de 20 a 50uL de suero o plasma

Tubo para muestra neonatal de 0.5 mL con EDTA

Agujas y jeringas

Guantes, torundas y alcohol