

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS



Título del trabajo

“CONCORDANCIA ENTRE PROTEÍNA «C» REACTIVA ULTRASENSIBLE Y EL ESTADO CLÍNICO EN SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE CUIDADOS MÍNIMOS DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL 1° DE MAYO DEL ISSS, PERÍODO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2021”.

Autor:

Dr. Andrés Ernesto Oliva Saravia

Para optar al Título de Especialista en

Neonatología

Asesor metodológico

Dr. Carlos Felipe Meléndez

CIUDAD UNIVERSITARIA, NOVIEMBRE 2023

INDICE DE CONTENIDO

Resumen.....	2
Introducción	3
Planteamiento del problema	5
Marco teórico.....	7
Antecedentes	7
Definiciones y terminología.....	8
Etiología.	9
Factores de riesgo.....	9
Presentación clínica.....	9
Evaluación diagnostica.....	10
Justificación	14
Hipótesis	15
Hipótesis nula.....	15
Hipótesis de trabajo.	15
OBJETIVOS.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	15
Métodos	16
Resultados.....	20
Discusión	26
Conclusión	28
Referencias.....	29
Anexos.	33

Resumen

Antecedentes. La sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, tanto en el recién nacido a término y en pre-términos. En el abordaje de pacientes con sospecha de sepsis neonatal, el diagnóstico puede ser establecido mediante dos métodos: el primero basado en los criterios clínicos, y el segundo basado en el valor sérico de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible. Aunque la PCR ultrasensible se emplea como apoyo en el diagnóstico de infecciones invasivas en los recién nacidos, existe el riesgo de interpretar de forma errónea los valores de este marcador, lo que conduce a medidas terapéuticas innecesarias. **Objetivo.** Determinar la concordancia entre el resultado del valor sérico de la PCR ultrasensible y el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana mediante la aplicación del índice Kappa, en los recién nacidos ingresados en el servicio de Cuidados Mínimos del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del ISSS en el periodo de Enero a Diciembre de 2021. **Hipótesis.** En sepsis neonatal temprana los niveles de PCR ultrasensible podrían concordar con el diagnóstico clínico. **Metodología.** Se realizó un estudio correlacional, transversal, retrospectivo a partir de información contenida en expedientes de neonatos con sospecha de sepsis que fueron atendidos en el servicio de Cuidados Mínimos del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del ISSS en el periodo de Enero a Diciembre de 2021. De los expedientes se extrajo información clínica y paraclínica de interés incluyendo el valor sérico de la PCR ultrasensible, y si se confirmó el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Con esta información se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial estimando la sensibilidad, especificidad, exactitud e índice de concordancia Kappa del valor sérico de la PCR ultrasensible para el diagnóstico de sepsis neonatal. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. **Resultados.** Se incluyeron 395 neonatos (55.9% eran masculinos y 44.1% femeninos) con edad gestacional al nacer de 38.0 ± 1.3 semanas de gestación y edad cronológica media al ingreso al Cuidados Mínimos de 1.3 ± 0.4 días. La incidencia de sepsis fue de

46.1%, y los neonatos con sepsis fueron más masculinos, tuvieron mayor frecuencia de antecedentes maternos de riesgo como ruptura prematura de membranas >18 horas, corioamnionitis, hemograma anormal y signos y síntomas de sepsis. La PCR ultrasensible al ingreso en los neonatos con sepsis fue 0.43 ± 0.65 mg/dl y en neonatos sin sepsis 0.02 ± 0.15 mg/dl ($p < 0.001$). A las 24 horas la PCR ultrasensible fue 1.22 ± 0.80 mg/dl en neonatos con sepsis y 0.21 ± 0.56 mg/dl en neonatos sin sepsis ($p < 0.001$). La sensibilidad de los valores de PCR ultrasensible al ingreso para el diagnóstico de sepsis fue de 91.3%, la especificidad de 63.5%, la exactitud de 68.3% y el *Odds ratio* de 18.3, IC95% 7.7-43.5, $p < 0.001$. A las 24 horas la sensibilidad fué de 80.2%, la especificidad de 85.4%, la exactitud de 83% y el *Odds ratio* de 23-8, IC95% 14-0-40.3, $p < 0.001$. El índice de concordancia Kappa de la proteína C reactiva con el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana encontrando que la concordancia entre estos al ingreso fue de 0.333 ($p < 0.001$) y a las 24 horas fue de 0.658 ($p < 0.001$). **Conclusión.** La concordancia entre el resultado del valor sérico de la PCR ultrasensible y el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana es malo al ingreso, pero es bueno a las 24 horas.

Introducción

La sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, tanto en el recién nacido a término y en pre-términos¹, y constituye una infección bacteriana invasiva que aparece en las primeras semanas de vida. La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en: sepsis neonatal temprana dentro de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión vertical (ejemplo, la infección por bacterias Gram negativos)². Sepsis neonatal tardía, se presenta luego de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales)³. La aparición de infecciones bacterianas neonatales en el periodo perinatal sugiere que los patógenos suelen adquirirse intrauterinamente o durante el parto⁴.

La tasa de incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre el 0,6 y el 1,2 % de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40 %.^{1, 5}. En EE.UU. se estima una incidencia de sepsis en neonatos de 56 casos por 100 000 con más de 42 mil casos anuales. En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 por ciento³. Las infecciones más comunes son las respiratorias (37 %) y la bacteriemia primaria (25%)⁶.

Los exámenes de laboratorio más utilizados para el diagnóstico son: la biometría hemática completa, proteína C reactiva (PCR), análisis de orina, hemocultivo, estudio de líquido cefalorraquídeo aun cuando son datos que requieren una interpretación detallada.

La PCR se eleva ante un estímulo infeccioso o inflamatorio muy por encima de su rango normal. Está demostrada su utilidad como marcador de sepsis bacteriana neonatal².

Los valores normales varían según el valor de corte del laboratorio y la edad del recién nacido, puede no elevarse en las fases iniciales de la infección, de ahí la conveniencia de su determinación seriada en las primeras 24-48 horas del supuesto proceso infeccioso. Valorada juntamente con otras pruebas, la PCR posee una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, y el descenso o normalización de sus valores puede ser un buen predictor de la eficacia del tratamiento antibiótico⁷.

La PCR es así particularmente útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar la terapia con antibióticos, aunque nada sustituye a la impresión clínica y los hallazgos encontrados en el examen físico de los pacientes. A pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre la PCR en recién nacidos, algunos temas aún no se entienden completamente, tales como la influencia de factores no infecciosos en los niveles de PCR, así como en los recién nacidos sintomáticos y el papel de la edad gestacional y el peso al nacer². En todo caso, al momento de tomar una decisión terapéutica siempre es preciso correlacionar los valores séricos de PCR obtenidos en aquellos pacientes con riesgo de sepsis neonatal temprana, con los hallazgos clínicos a la evaluación física y los antecedentes

maternos que representen un factor de riesgo para padecerla. Al evaluar la concordancia que existe entre valores séricos de PCR y la sepsis diagnosticada por parámetros clínicos, este estudio pretende generar información que sea útil para enriquecer el criterio médico en la toma de decisiones terapéuticas.

Planteamiento del problema

Las mejoras en los cuidados intensivos neonatales han disminuido el impacto de la sepsis en la morbilidad y mortalidad neonatales, particularmente en los recién nacidos a término. En el ámbito internacional, principalmente en países desarrollados, la incidencia de la sepsis neonatal temprana es relativamente baja: se estima que suele oscilar entre 1-2 casos por cada 1000 nacidos vivos, y aumenta a medida disminuye la edad gestacional de la población pudiendo llegar hasta 20 casos por cada 1000 nacidos vivos en los recién nacidos más prematuros¹. En la actualidad, a nivel local no se disponen de datos acerca de incidencia actual, y la obtención de esta información no está contemplada dentro de los objetivos de este estudio. En el proceso de detección de sepsis neonatal, de origen tanto temprana como tardía, continúa auxiliándose de la identificación bacteriana mediante hemocultivos; sin embargo, estos tienen baja sensibilidad en los recién nacidos debido a la terapia antibiótica materna, los pequeños volúmenes de muestras de sangre y la bacteriemia baja o intermitente⁸, por lo cual la gran mayoría de los casos diagnosticados es mediante criterios clínicos y de laboratorio; además no pueden ser útiles para tomar decisiones terapéuticas de forma temprana ya que sus resultados no son inmediatos.

La proteína C reactiva es un marcador bioquímico de inflamación, cuya concentración sérica se utiliza ampliamente como apoyo en el diagnóstico de infecciones invasivas en los recién nacidos. Pero también existen otros factores que pueden causar elevación de estos niveles séricos además de los procesos infecciosos, situaciones en las que tanto la sensibilidad como la especificidad de la

PCR pueden ser discutibles a la hora de establecer un esquema de tratamiento con antibióticos^{7,8}.

Por otro lado, el diagnóstico clínico de sepsis neonatal suele ser difícil, ya que involucra una gran cantidad de signos inespecíficos o subjetivos, que incluso pueden observarse en otras patologías no infecciosas; un ejemplo de estos es el distrés respiratorio, que supone ser el signo clínico más frecuentemente identificado en estos casos. La mayoría de los neonatos presentan síntomas en las primeras 12-24 horas después del nacimiento, siendo solamente un 1% aquellos permanecen completamente asintomáticos, y que desarrollan signos sugestivos de infección sistémica posterior a este tiempo⁹. En aquellos pacientes en los que se desarrollan síntomas clínicos, se establece el diagnóstico de sepsis neonatal clínica, la cual está definida como la presencia de un signo clínico sugestivo de sepsis presente por un periodo superior a 4 horas, o bien la presencia de dos o más signos clínicos sugestivos de sepsis presentes por un periodo superior a 2 horas^{2,9}.

A nivel local, la principal herramienta para establecer el diagnóstico son los niveles de PCR ultrasensible con un valor igual o mayor a 0.5 mg/dL, el cual, a pesar de tener un limitado valor predictivo positivo para infección, suele utilizarse como criterio válido para establecer el diagnóstico a pesar de no encontrarse signos clínicos sugestivos de infección sistémica.

En el proceso de atención de los recién nacidos con riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana, el personal médico puede utilizar diferentes métodos o criterios para establecer dicho diagnóstico, que le permitan brindar una acción terapéutica temprana y adecuada. El presente estudio pretende establecer una relación de concordancia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico basado en el valor sérico de la PCR ultrasensible en aquellos recién nacidos con factores de riesgo para desarrollar ya mencionada patología, mediante el cálculo del índice Kappa entre estas dos variables; de esta forma se busca obtener información útil en el proceso

de abordaje médico de estos pacientes, buscando siempre el mayor beneficio para éstos últimos.

Con lo expuesto anteriormente, se establece la pregunta de esta investigación: ¿Cuál es el grado de concordancia entre resultado de PCR sérica ultrasensible y el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos ingresados en el servicio de Cuidados Mínimos del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo ISSS?

Marco teórico

La sepsis neonatal temprana o de inicio precoz es uno de los problemas más comunes y graves en neonatología, particularmente en los recién nacidos (RN) de menor edad gestacional y se define por la presencia de un hemocultivo positivo para una bacteria patogénica, obtenido en las primeras 72 horas luego del nacimiento^{1,4,9}. Sin embargo, la sepsis clínicamente diagnosticada con hemocultivo negativo representa la mayoría de estos casos, lo cual es problemático porque la definición de sepsis clínica es variable y, a menudo, incluye signos subjetivos en el examen físico¹.

La sepsis neonatal de inicio precoz subsiste como una razón importante de morbilidad neonatal y el cultivo se ha considerado como un método estándar de oro, pero su identificación puede llegar a ser compleja, así como el seguimiento de la terapia con antibióticos⁴.

Antecedentes

En Estados Unidos de América y países desarrollados la incidencia de sepsis neonatal temprana confirmada por cultivo es de 0.6-0.8 por cada 1,000 RN vivos. Sin embargo, es inversamente proporcional a la edad gestacional; de tal manera que en menores de 34 semanas de gestación (SDG) aumenta y llega a 6 de cada 1,000 RN. De tal manera que cada vez más RN reciben tratamiento para sepsis aún con cultivo negativo en estos países⁹.

En los últimos 25 años la incidencia de sepsis neonatal temprana ha disminuido en los RN a término gracias a la administración de terapia antimicrobiana intraparto, sin embargo, el impacto de esta medida es menos clara en los RN pretérmino. La diferencia radica en que en los RN a término la patogénesis inicia más comúnmente durante el trabajo de parto, mientras que en los RN pretérmino comienza antes del inicio de éste. Las infecciones intra-amnióticas son causa importante de óbitos y en un 25% de los casos provocan trabajo de parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas. Se han realizado múltiples estudios sobre los factores de riesgo a los cuales se encuentran expuestos los neonatos que los predispone a padecer sepsis de origen temprano; sin embargo, la contribución independiente de dichos factores ha sido difícil de cuantificar, a excepción de la edad gestacional. Uno de los objetivos de abordar el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana en esta población es identificar a aquellos con el menor riesgo y en quienes, puede evitarse el uso de antibióticos de manera empírica ⁹.

Definiciones y terminología

La sepsis neonatal se define como un conjunto de síntomas o signos clínicos y analíticos que tienen lugar dentro de las primeras 4 semanas de vida como resultado de una infección, ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente. Según su cronología se clasifica en sepsis neonatal de inicio temprano (SNIP) (primeras 72h de vida) y sepsis neonatal de inicio tardío (SNIT) (a partir de las 72h de vida). La mayoría de las SNIP son de transmisión vertical, aunque hay que considerar que también hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío y sepsis nosocomiales de inicio precoz. Teniendo esto en cuenta, en este protocolo se define la SNIP, asumiendo que desde el punto de vista etiopatogénico serán en su mayoría sepsis verticales^{2,3}.

La sepsis neonatal temprana también puede ser catalogada como:

a) Sepsis comprobada (mediante medios de cultivos positivos).

b) Sepsis clínica (con la presencia de signos clínicos sugestivos de infección con medios bacteriológicos negativos) ^{4,7,9}.

Etiología.

La SNIP es debida en su mayoría a infecciones que tienen lugar prenatalmente o durante el parto. El mecanismo de contagio suele ser a través de microorganismos localizados en el canal genital materno que contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal de parto hasta alcanzar el líquido amniótico), o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por dicho canal. De forma menos frecuente, la transmisión puede ser por vía hematógena. La etiología es fundamentalmente bacteriana, suponiendo la sepsis causada por hongos y virus menos del 1% de los casos. Los microorganismos más frecuentemente relacionados con la sepsis de transmisión vertical son *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae*, que suponen conjuntamente un 60% de los casos. *Listeria monocytogenes* es el tercer agente causal en frecuencia. Los agentes que se han descrito como causantes de sepsis de transmisión vertical se describen en la Tabla 1 de la sección de Anexos.

Factores de riesgo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de SNIP pueden identificarse hasta en el 60% de los casos e incluyen los descritos en la Tabla 2 en la sección de Anexos.

Presentación clínica.

El diagnóstico clínico de sepsis en el neonato es difícil, porque muchos de los signos son inespecíficos y pueden observarse en patologías no infecciosas. La SNIP puede manifestarse de forma aguda con fallo multisistémico o de forma sutil y larvada, lo que dificulta aún más el diagnóstico. El distrés respiratorio, aunque inespecífico, es el signo clínico más frecuente. La mayoría de los neonatos con SNIP desarrollarán síntomas en las primeras 12-24 h de vida. Sólo un 1% no presentará síntomas al nacimiento y presentará clínica posteriormente⁹. En la Tabla 3 se recogen los principales indicadores clínicos de la sepsis neonatal.

Evaluación diagnóstica.

Para establecer el diagnóstico de sepsis clínica, deben estar presentes al menos uno de los signos sugestivos de infección sistémica por un periodo igual o superior a cuatro horas, o bien, dos o más signos sugestivos de infección sistémica por un periodo igual o mayor a dos horas, sin que exista otra causa aparente⁹.

Los exámenes de laboratorio más utilizados para el diagnóstico son: la biometría hemática completa, proteína C reactiva (PCR), análisis de orina, hemocultivo, estudio de líquido cefalorraquídeo aun cuando son datos de difícil interpretación (20-23). Los valores de PCR normales son < 1,6 mg/L las primeras 48 horas de vida y < 10 mg/L durante el primer mes de vida⁵.

El valor positivo es mayor de 10 mg/L (1.0 mg/dL) para la versión estándar; sin embargo, en caso de la PCR ultrasensible el valor de positivo es a partir de 5 mg/L (0.5 mg/dL). Puede no elevarse en las fases iniciales de la infección, de ahí la conveniencia de su determinación seriada en las primeras 24-48 horas del supuesto proceso infeccioso. Su sensibilidad baja al nacer, ya que requiere una respuesta inflamatoria (con la liberación de IL-6) para aumentar las concentraciones de PCR.

Valorada juntamente con otras pruebas (relación inmaduros/totales, neutropenia, etc.) posee una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, y el descenso o normalización de los valores de PCR puede ser un buen predictor de la eficacia del tratamiento antibiótico⁴.

Nabulsi y cols. (Libano.2012) realizó una revisión retrospectiva que incluyó pacientes pediátricos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de la American Universidad de Centro Médico de Beirut (AUBMC), se realizaron 263 pruebas de PCR durante el trabajo inicial de presuntos episodios de sepsis neonatal. De ellos, 144/263 (54,8%) fueron positivas y se realizaron las pruebas de PCR seriadas, por lo tanto, se consideraron basadas en evidencia (BE). La media (SD) de PCR número de pruebas realizadas por neonato fue 2,9 con un rango de 1-12 pruebas. La gran mayoría de pruebas de PCR, tuvieron un impacto

en la toma de decisiones clínicas en términos de continuar o detener antibióticos. En los casos restantes, las decisiones de tratamiento se basan en los resultados del cultivo y/o el cuadro clínico del bebé, independientemente del valor de PCR ⁶.]

Popowski y cols. (Francia.2011) realizaron un estudio hospitalario entre enero de 2004 a febrero de 2006 en dos centros hospitalarios universitarios de referencia. Se investigó el valor predictivo de dicho marcador en neonatos de madres con corioamnionitis clínica. Utilizaron curvas ROC para definir el umbral correspondiente a la sensibilidad pre-especificado de al menos el 90% con relación a estas variables; el único predictor independiente significativo, PCR, en un umbral de 5 mg / L. PCR elevada (≥ 5 mg / L) se asoció significativamente con sepsis neonatal de origen precoz, con sensibilidad del 94% (rango: 73-99), una especificidad del 48% (rango: 43-53), para la predicción de esta enfermedad. Se mostró además que la PCR tenía valor predictivo positivo para sepsis neonatal de inicio precoz, con una sensibilidad del 94% (82-100%) y una especificidad del 47% (42-54%). PCR fue el único factor asociado significativamente con la corioamnionitis clínica, y fue linealmente asociada con estos resultados. De los marcadores prenatales probados rutinariamente, una concentración de PCR de 5mg/L o más fue el predictor más precisa de sepsis neonatal de inicio precoz, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 47% ¹¹.

Luis Pinto y cols. (Honduras 2018) realizaron un estudio hospitalario de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo en el Hospital General San Francisco en donde correlacionaron el diagnóstico mediante resultados de pruebas de sepsis neonatal con los casos de sepsis neonatal temprana, en donde encontraron que en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, la PCR demostró ser el mejor parámetro individual en la evaluación de los casos, en donde se evidencio que se encontraba positiva en el 50% de los casos de pacientes con sepsis neonatal, seguido de alteración del leucograma (30%) y el índice de banda de neutrófilos (30%)¹².

Antonio C. Puella Ávila y cols (Colombia, 2021) realizaron un estudio de cohorte concurrente en 198 pacientes recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital público de alta complejidad obstétrica de la ciudad de Cartagena, para determinar la validez diagnóstica de la PCR en la sepsis neonatal temprana. Todos los neonatos que nacieron con clínica de infección y/o tuvieron al menos un factor de riesgo infeccioso y/o la combinación de factores de riesgo, que hubieran sido hospitalizados durante ese período bajo sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano, fueron incluidos en el estudio. Con el objetivo de evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica en evaluación, se utilizó el resultado de PCR de manera cuantitativa, y mediante una curva ROC no paramétrica se estimó sensibilidad y especificidad, razones de verosimilitud y porcentaje de clasificación correcta para cada punto de corte posible. Para la determinación del punto de corte óptimo se utilizó como medida de identificación la maximización del índice de Youden. Se evaluó el desempeño de combinar dos PCR positivas tomadas de forma seriada a las 12 y 48 h del nacimiento tomando el punto de corte de referencia (6 mg/L) y el punto de corte óptimo calculado y se determinó sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud.

Del total de pacientes, eran asintomáticos 75,8% del total, pero todos los pacientes que desarrollaron sepsis presentaron al menos un síntoma clínico relacionado con la enfermedad, y se logró el aislamiento bacteriano en 12/198 pacientes (6,06%). Dentro de los resultados encontraron que al analizar un solo valor de PCR positivo tomado a las 12 h de vida, utilizando el valor de referencia institucional, se encontró un valor de sensibilidad bajo; estos hallazgos son similares a lo reportado por Himayun y cols., valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN a las 0 h de 40%, 87,7%, 33,3% y 90,4%, respectivamente, y a las 24 h de 70%, 72,3%, 28% y 94% para la sepsis temprana. El rendimiento al hacer determinaciones seriadas mejoró la precisión diagnóstica en nuestro estudio; al combinar dos valores positivos de PCR el desempeño diagnóstico para detectar sepsis neonatal temprana aumentó la sensibilidad. Además, se determinó que dos valores negativos consecutivos hallados con más de 24 h de diferencia identifican los bebés con pocas probabilidades de estar infectados y puede generar una buena

recomendación para discontinuar la antibioterapia. Younis y cols., reportaron que dos valores negativos garantizan que se puede excluir la infección con una alta certeza (VPN de 99,7% y un coeficiente de probabilidad negativa de 0,15). Los marcadores de laboratorio de sepsis representan una herramienta útil en la evaluación de un niño con signos clínicos y complementan la evaluación de un recién nacido infectado. En general, se detectan niveles mucho más altos en el grupo de sepsis probada que en los casos sospechosos de sepsis neonatal. Concluyeron que la PCR es de utilidad para complementar la evaluación a todos los recién nacidos con una infección potencial y se debe realizar como estudio adicional a la obtención de hemocultivos. Dos valores de PCR negativos en ausencia de manifestaciones clínicas y de hemocultivos positivos tienen un alto VPN y un índice de probabilidad negativa a favor de excluir la infección con una alta certeza y/o de discontinuar la terapia antimicrobiana¹³.

La exactitud diagnóstica basada en el valor sérico de la PCR mejora claramente por el desempeño de las determinaciones de serie y mediante la combinación con los marcadores anteriores tales como interleucinas o procalcitonina. La PCR es así particularmente útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar la terapia con antibióticos, aunque nada sustituye a la impresión clínica y el estándar de oro (es decir, los resultados del cultivo). A pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre la PCR en recién nacidos, algunos temas aún no se entienden completamente, tales como la influencia de factores no infecciosos en los niveles de PCR en salud, así como en los recién nacidos sintomáticos y el papel de la edad gestacional y el peso al nacer.

Justificación

La incidencia de sepsis temprana es una de las morbilidades más comunes y severas en la etapa neonatal, cuya incidencia ha permanecido en un valor constante durante la última década y que su diagnóstico se ha basado principalmente bajo criterios clínicos y de valores de pruebas serológicas. Esta patología se encuentra entre los principales diagnósticos establecidos en los pacientes que ingresan a los diferentes servicios de Neonatología del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del ISSS, encontrándose como principal población afectada a los recién nacidos hijos de madre que presentan al menos un factor de riesgo infeccioso para padecerla. En el proceso de abordaje de un paciente que presenta factores de riesgo para padecer sepsis neonatal, el diagnóstico puede establecerse por medio de dos métodos que resultan ser inmediatos: el primero es teniendo en cuenta signos clínicos sugestivos de sepsis que pueden presentarse de forma temprana (incluso dentro las primeras 12 horas posterior al nacimiento⁹); y el segundo método es basado en el valor sérico de la proteína C reactiva ultrasensible, cuyo valor de referencia es 0.5 mg/dL: un valor por debajo de este límite se considera como negativo para sepsis neonatal, y un valor igual o mayor se considera como positivo. Sin embargo, existe diferentes condiciones clínicas no infecciosas que pueden ocasionar elevaciones en el valor de la PCR ultrasensible, así como también existen signos clínicos sugestivos de sepsis también pueden ser inespecíficos y representar una dificultad al momento de establecer el diagnóstico. Ante estas dos posibilidades para diagnosticar sepsis neonatal temprana, se considera de importancia determinar la concordancia que existe entre los dos métodos al momento de establecer el diagnóstico de forma temprana, y que esta información permita enriquecer el criterio médico en la toma de decisiones terapéuticas.

Hipótesis

Hipótesis nula.

En sepsis neonatal temprana los niveles de PCR ultrasensible se comportarán de manera independiente al diagnóstico clínico

Hipótesis de trabajo.

En sepsis neonatal temprana los niveles de PCR ultrasensible podrían concordar con el diagnóstico clínico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la concordancia entre el resultado del valor sérico de la PCR ultrasensible y el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana mediante la aplicación del índice Kappa, en los recién nacidos ingresados en el servicio de Cuidados Mínimos del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del ISSS en el periodo de Enero a Diciembre de 2021.

Objetivos específicos

1. Describir el comportamiento de los valores séricos de la proteína C reactiva de los pacientes ingresados por sepsis neonatal temprana durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria.
2. Describir las principales manifestaciones clínicas encontrados en los pacientes ingresados por diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
3. Determinar el porcentaje de concordancia mediante el índice Kappa entre los resultados del valor sérico de proteína C reactiva versus el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos.

Métodos

Diseño general

Tipo de estudio:

- Según el alcance de la investigación: Estudio de concordancia, mediante la aplicación del índice Kappa en donde se evaluarán dos variables y se entenderá dicha relación estadística entre ellas sin influencia de ninguna variable extraña.
- Según el número de ocasiones en que se mide la variable: Transversal.
- Según la planificación de la toma de datos: Retrospectivo.
- Según a unidad de análisis: Estudios basados en los Individuos

Universo:

El universo es representado por un total de 1,088 neonatos que fueron ingresados por sospecha de sepsis neonatal temprana por factor de riesgo infeccioso por parte de la madre en el servicio de Cuidados Mínimos del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del ISSS durante el año 2021; este dato fue obtenido del Servicio de Estadística de mencionado hospital.

Muestra:

Para la obtención de la muestra se determinó el universo con un total de 1,088 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana; se procederá a obtener la muestra probabilística con un proceso aleatorio simple, utilizando el software Decision Analyst STATS TM, con los siguientes parámetros:

Tamaño del universo: 1,088.

Error máximo aceptable: 5%

Porcentaje estimado de la muestra: 50%

Nivel deseado de confianza: 99%.

Tamaño de la muestra: 413 neonatos

Unidad de análisis

Expedientes clínicos de pacientes ingresados en el Servicio de Cuidados Mínimos por sospecha de sepsis temprana secundaria a antecedente materno infeccioso, durante el año 2021.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos ingresados por sospecha de sepsis neonatal temprana.
- Recién nacido de término hijos de madre con factor de riesgo infeccioso para sepsis neonatal temprana.
- Pacientes cuyo ingreso inicial sea en el Servicio de Cuidados Mínimos.
- Recién nacidos a quienes se les haya tomado exámenes séricos (incluyendo la PCR ultrasensible) al momento del ingreso y a las 24 horas de estancia hospitalaria.
- Recién nacidos cuyas historias clínicas se encuentren los datos necesarios para definir las variables de interés.

Criterios de exclusión

- Edades gestacionales pre-término o posttérmino.
- Pacientes ingresados con sospecha de sepsis neonatal temprana cuyo servicio de ingreso inicial sea Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal o Cuidados Intermedios Neonatales.
- Recién nacidos con una patología de base.
- Recién nacidos hijos de madre que tengan una enfermedad de base.

Plan de análisis de los resultados

La información obtenida de los expedientes clínicos de los neonatos pertenecientes a la muestra de estudio será recopilada en una matriz elaborada en Microsoft Excel en donde se registrarán los valores séricos de la Proteína C reactiva y los signos clínicos sugestivos de sepsis neonatal temprana que se encuentren descritos en el expediente clínico.

Análisis de objetivo 1.

Para describir el comportamiento de los valores séricos de la PCR ultrasensible se registrarán dos mediciones de esta: la que se realiza al momento del ingreso, y la que se realiza a las 24 horas de estancia hospitalaria, ambas expresadas en unidades de mg/dL. La población total se clasificará en dos grandes categorías: la primera en donde los valores de la PCR en ambas mediciones permanecieron en rangos negativos (menor de 0.50 mg/dL), y la segunda, aquellos en los que al menos una de las dos mediciones resultó positiva; esta segunda categoría dividirá en tres grupos:

- ✓ Valor sérico que incremento en la segunda medición respecto al valor inicial.
- ✓ Valor sérico que disminuyo en la segunda medición respecto al valor inicial.
- ✓ Valor sérico que permaneció igual en ambas mediciones.

Luego, en cada una de estas categorías en las que exista modificación del valor inicial, la diferencia numérica de la concentración sérica de la PCR se expresara en términos de porcentaje agrupándolos dentro de los siguientes rangos:

- ✓ Menor al 10%
- ✓ Entre el 10 – 30%.
- ✓ Entre el 31 – 50%.
- ✓ Entre el 51 – 75%.
- ✓ Entre el 76 – 100%.
- ✓ Mayor al 100%.

Análisis de objetivo 2 y 3.

Cada caso, será evaluado de forma dicotómica, como “Positivo” o “Negativo”. Un caso positivo para sepsis neonatal temprana deberá cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- ✓ Valor de proteína C reactiva ultrasensible mayor o igual a 0.5 mg/dL.
- ✓ Presencia de al menos un hallazgo clínico sugestivos de sepsis neonatal temprana con una duración igual o mayor a 4 horas, o bien, presencia de 2 o más signos clínicos con duración mayor o igual a 2 horas.

Se considerará como negativo a sepsis neonatal temprana todos aquellos casos que no cumplan con los criterios antes mencionados. En aquellos casos en que el resultado sea positivo, se le asignará el valor numérico de “1”, y a los resultados negativos el valor de “0”, valores que serán tabulados para su análisis. Una vez tabulada la información se procederá a utilizar el índice Kappa para obtener el nivel de concordancia, cuyo valor se interpretará de la siguiente manera:

- ✓ Valor entre 0.0 – 0.20: pobre concordancia.
- ✓ Valor entre 0.21 – 0.40: concordancia débil.
- ✓ Valor entre 0.41 – 0.60: concordancia moderada.
- ✓ Valor entre 0.61 – 0.80: buena concordancia.
- ✓ Valor entre 0.81 – 1.0: muy buena concordancia.

Además, se hará un listado de signos clínicos sugestivos de sepsis más frecuentemente identificados en la población muestra de estudio, así como también el momento en el que estos se presentan. Estos resultados se representarán en valores porcentuales en gráficos de barras.

Resultados

Características generales de los neonatos y sus madres

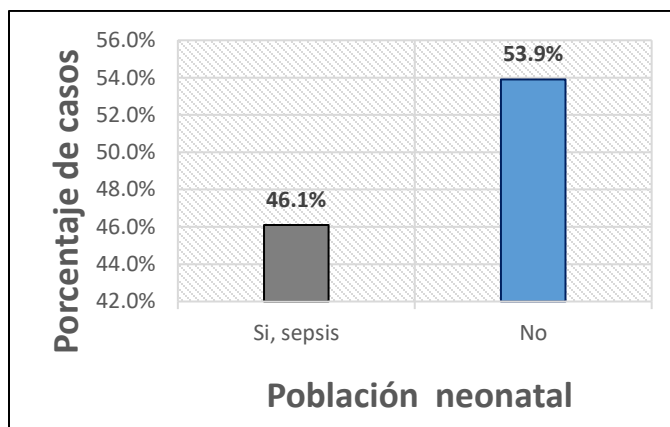
En este estudio se incluyeron un total de 395 neonatos atendidos en el servicio de Cuidados Mínimos del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del ISSS en el periodo Enero a Diciembre de 2021 (ya que del total del tamaño de la muestra 18 casos fueron excluidos por la falta de registro de datos solicitados dentro de los criterios de inclusión), de los cuales el 55.9% eran masculinos y el 44.1% femeninos. La edad gestacional media al nacer era de 38.0 ± 1.3 semanas de gestación, y la edad cronológica media al ingreso al Servicio de Cuidados Mínimos fue de 1.3 ± 0.4 días [Tabla 1].

Tabla 1. Características generales de los neonatos	
Características	Valores
Sexo	
Masculino	55.9(221)
Femenino	44.1(174)
Edad al nacimiento	38.0 ± 1.3
Edad cronológica al ingreso a Cuidados Mínimos	1.3 ± 0.4

Fuente: Hoja de recolección de datos

Incidencia de sepsis neonatal temprana

Entre el total de neonatos incluidos que ingresaron al Servicio de Cuidados Mínimos con sospecha de sepsis neonatal temprana, la incidencia fue de 46.1% [Gráfica 1].



Fuente: Hoja de recolección de datos

Comparación de características neonatales y maternas entre neonatos con y sin sepsis neonatal temprana

Enseguida, se compararon las características neonatales y maternas entre neonatos con y sin sepsis neonatal temprana encontrando que, en los neonatos con sepsis hubo una mayor proporción de masculinos que de femeninos (64.8% *versus* 35.2%, $p=0.001$, Chi-cuadrada), también una mayor proporción de pacientes con Ruptura prematura de membranas (RPM) >18 horas (64.8% *versus* 39.9%, $p<0.001$, Chi-cuadrada), de RPM más corioamnionitis (12.1% *versus* 0.5%, $p<0.001$, exacta de Fisher). En cambio, la frecuencia de vaginosis fue más frecuente en madres de neonatos sin sepsis (3.3% *versus* 16.4%, $p<0.001$) [Tabla 2].

Tuvieron hemograma anormal el 46 % de los pacientes con sepsis y el 2.3% de los neonatos sin sepsis ($p<0.001$, exacta de Fisher). Las anomalías hematológicas significativamente distintas entre neonatos con y sin sepsis fueron: leucocitosis, policitemia, la combinación de leucocitosis y policitemia [Tabla 2].

La tasa de positividad del hemocultivo en neonatos con sepsis fue de 12% y en los neonatos sin sepsis de 0% ($p<0.001$, exacta de Fisher). Todos los cultivos de LCR realizados fueron negativos [Tabla 2].

Por otro lado, los neonatos con sepsis tuvieron mayor frecuencia de distensión abdominal, distrés respiratorio, desaturaciones de oxígeno, apnea, cianosis, acidosis metabólica, vómito, hipoglucemia y palidez, pero no hubo diferencias significativas en la frecuencia de taquicardia y sangrado [Tabla 2].

Tabla 2. Comparación de características neonatales y maternas entre neonatos con y sin sepsis neonatal temprana

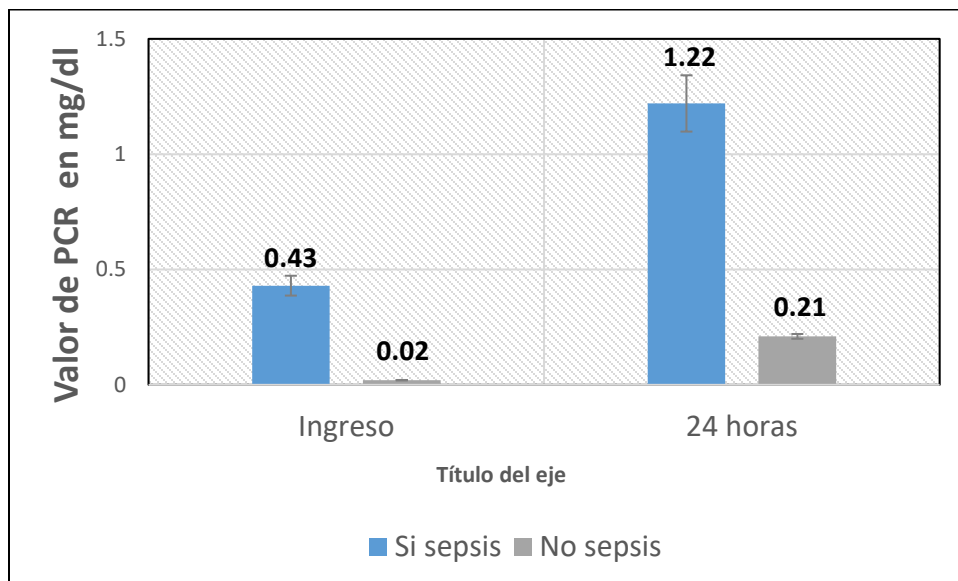
Característica	Sepsis (n=182)	No sepsis (n=213)	Valor de p
Sexo			
Masculino	64.8(118)	48.4(103)	0.001
Femenino	35.2(64)	51.6(110)	
Antecedentes maternos			
RPM >18 horas	64.8(118)	39.9(85)	<0.001
RPM y corioamnionitis	12.1(22)	0.5(1)	<0.001
Vaginosis	3.3(6)	16.4(35)	<0.001
Portadora SGB	47.3(86)	25.8(55)	<0.001
Hemograma anormal	46.7(85)	2.3(5)	<0.001
Leucocitosis	14.3(26)	0.5(1)	<0.001
Policitemia	8.2(15)	0.0(0)	<0.001
Policitemia y leucocitosis	7.1(13)	0.0(0)	<0.001
Otro parámetro	17.1(31)	1.8(4)	<0.001
Hemocultivo positivo	12.1(22)	0.0(0)	<0.001
Cultivo de LCR positivo	0.0(0)	0.0(0)	1.000
Signos y síntomas	92.9(169)	0.5(1)	<0.001
Distensión abdominal	3.8(7)	0.0(0)	0.004
Distrés respiratorio	86.3(157)	0.5(1)	<0.001
Desaturación de oxígeno	15.9(29)	0.0(0)	<0.001
Apnea	15.9(29)	0.0(0)	<0.001
Cianosis	9.3(17)	0.0(0)	<0.001
Llenado capilar prolongado	19.2(35)	0.0(0)	<0.001
Taquicardia	1.6(0)	0.0(0)	0.097
Acidosis metabólica	11.5(21)	0.0(0)	<0.001
Vómito	10.4(19)	0.0(0)	<0.001
Hipoglucemia	18.1(32)	0.0(0)	<0.001
Palidez	8.9(16)	0.0(0)	<0.001
Sangrado	0.5(1)	0.0(0)	0.212

RPM: Ruptura prematura de membranas; SGB: Streptococcus del grupo B.

Fuente: Hoja de recolección de datos

Comparación de proteína C reactiva entre neonatos con y sin sepsis neonatal temprana

Al comparar la proteína C reactiva entre neonatos con y sin sepsis neonatal temprana, la media de PCR ultrasensible al ingreso en neonatos con sepsis fue 0.43 ± 0.65 mg/dl y en neonatos sin sepsis de 0.02 ± 0.15 mg/dl ($p < 0.001$, t de Student) [Figura 2]. También, los valores medios de PCR ultrasensible a las 24 horas fueron 1.22 ± 0.80 mg/dl en neonatos con sepsis y 0.21 ± 0.56 mg/dl en neonatos sin sepsis ($p < 0.001$, t de Student) [Gráfica 2].

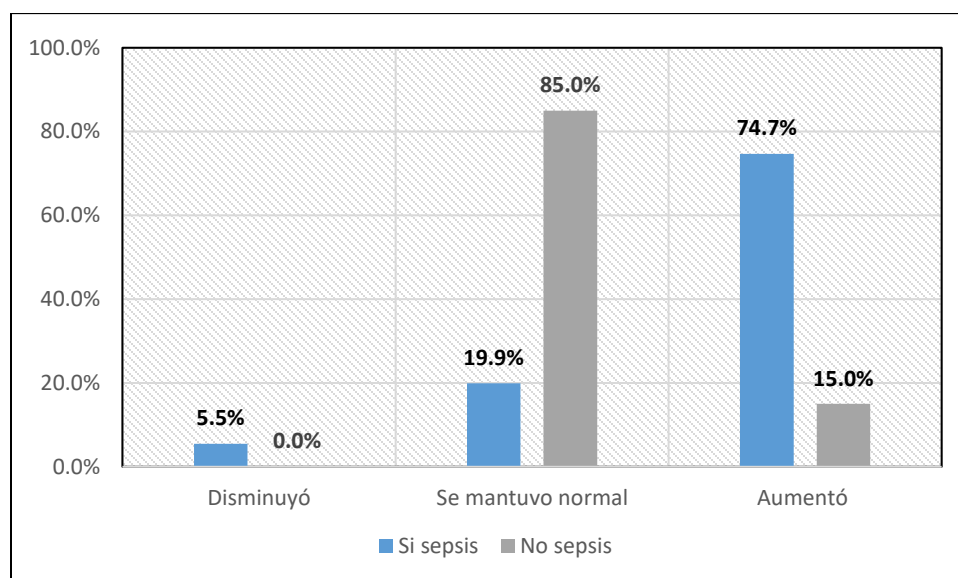


Fuente: Hoja de recolección de datos

Comparación de los valores de PCR ultrasensible entre neonatos con y sin sepsis neonatal temprana: Comportamiento de la proteína C reactiva ultrasensible en las primeras 24 horas en neonatos con y sin sepsis neonatal temprana.

Al comparar el comportamiento de la PCR ultrasensible en las primeras 24 horas en neonatos con y sin sepsis neonatal temprana se encontró que en 5.5% de los neonatos que presentaron sepsis y en 0% de los que no presentaron sepsis disminuyó respecto al valor inicial; permaneció en límites normales en 19.8% de los que presentaron sepsis y en 85% de los que no presentaron y aumentó con respecto

al valor inicial en 74.7% de los que presentaron sepsis y en 15% de los que no presentaron ($p < 0.001$, exacta de Fisher) [Gráfica 3].



Fuente: Hoja de recolección de datos

Sensibilidad, especificidad, exactitud y Odds Ratio de la proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana

Para estimar la sensibilidad, especificidad, exactitud y Odds Ratio de la PCR ultrasensible para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana se tomó en consideración un punto de corte de 0.5 mg/dl. La sensibilidad de los valores de PCR ultrasensible al ingreso fue de 91.3%, la especificidad de 63.5%, la exactitud de 68.3% y el *Odds ratio* de 18.3, IC95% 7.7-43.5, $p < 0.001$ [Tabla 3].

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, exactitud y Odds Ratio de la PCR ultrasensible al ingreso para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana

Parámetro	Resultado	Valor de p
Sensibilidad (%)	91.3	
Especificidad (%)	63.5	<0.001
Exactitud (%)	68.3	
Odds Ratio	18.3 (IC95% 7.7-43.5)	

Fuente: Hoja de recolección de datos

Sensibilidad, especificidad, exactitud y Odds Ratio de la PCR ultrasensible a las 24 horas para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana

La sensibilidad de los valores de PCR ultrasensible a las 24 horas fue de 80.2%, la especificidad de 85.4%, la exactitud de 83% y el *Odds ratio* de 23.8, IC95% 14.0-40.3, $p < 0.001$ [Tabla 4].

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, exactitud y Odds Ratio de la PCR ultrasensible a las 24 horas para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana		
Parámetro	Resultado	Valor de p
Sensibilidad (%)	80.2	
Especificidad (%)	85.4	<0.001
Exactitud (%)	83.0	
Odds Ratio	23.8, IC95% 14.0-40.3	

Fuente: Hoja de recolección de datos

Concordancia Kappa de la proteína C reactiva con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana

Finalmente, se estimó el índice de concordancia Kappa de la proteína C reactiva con el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana encontrando que la concordancia entre estos al ingreso fue de 0.333 ($p < 0.001$) y a las 24 horas fue de 0.658 ($p < 0.001$) [Tabla 5].

Tabla 5. Concordancia Kappa de la proteína C reactiva con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana		
Momento	Índice de concordancia Kappa	Valor de p
Al ingreso	0.333	<0.001
A las 24 horas	0.658	<0.001

Fuente: Hoja de recolección de datos

Discusión

La sepsis neonatal es un serio problema de salud en el mundo y El Salvador que afecta a aproximadamente 3 millones de neonatos en todo el mundo, con una mortalidad del 11 al 19 % y defectos neurológicos a largo plazo no cuantificados¹³. Identificar la sepsis neonatal de forma temprana es fundamental para lograr los mejores resultados para el paciente. Uno de los marcadores que más se ha empleado para la detección de sepsis es la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad o ultrasensible que tiene el potencial de distinguir la sepsis neonatal con cultivo positivo y ayudar a individualizar la terapia¹⁴. Por lo anterior, en este estudio, determinamos la concordancia entre el resultado del valor sérico de la PCR ultrasensible y el diagnóstico clínico de sepsis neonatal temprana mediante la aplicación del índice Kappa. A continuación, se analizaron los resultados de este estudio.

Primero, la tasa de confirmación de sepsis neonatal temprana fue de 46.1%, una cifra elevada pero esperada y buena dado que en otros estudios se ha reportado que la tasa de confirmación es de 25-30%¹⁵. Lo que, indica que en nuestro hospital es buena la selección de pacientes con sospecha de sepsis y por ello las tasas de confirmación son mayores a otras reportadas en la literatura¹⁵.

Segundo, los neonatos con sepsis tuvieron un perfil clínico-paraclínico claramente anormal y alterado en comparación con aquellos en quienes se descartó sepsis neonatal. Entre otros, tuvieron mayor frecuencia de antecedentes maternos de riesgo como RPM >18 horas, corioamnionitis, colonización por *Streptococcus* del grupo B, hemograma anormal y signos y síntomas de sepsis. En este sentido, se ha reportado que tanto la RPM >18 horas como la corioamnionitis y el estatus de portadora de *Streptococcus* del grupo B en la madre son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana y se asocian con esta condición por la transferencia de microorganismos patógenos al neonato ^{16,17}. Por otro lado, las anomalías hematológicas más comunes en los neonatos con sepsis fueron leucocitosis y policitemia solas o combinadas. Estas anomalías y otras como

anemia, trombocitopenia y reducción del tiempo de coagulación se han reportado frecuentemente en la sepsis neonatal^{18,19}. Mientras, los signos y síntomas de sepsis encontrados en nuestros pacientes son también los más comunes en la literatura pero son inespecíficos, por lo que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno siguen siendo un desafío²⁰. De ahí la importancia de contar con marcadores diagnósticos como índices hematológicos y la PCR ultrasensible, para lograr un diagnóstico con alta precisión y validez.

Tercero, los valores de PCR ultrasensible fueron significativamente mayores en los neonatos que presentaron sepsis tanto al ingreso como a las 24 horas posteriores al ingreso, haciéndolo un potencial biomarcador para el diagnóstico de sepsis temprana. De hecho, la sensibilidad de este biomarcador fue superior a 90% al ingreso, aunque su especificidad fue modesta al ingreso, pero a las 24 horas mejoró la especificidad y se redujo la sensibilidad. Por tanto, es una buena prueba al ingreso que detecta a nueve de cada diez neonatos con sepsis, y conforme avanza el tiempo es más específica. De hecho estudios previos como el de Desai y el Kakkat de han encontrado hallazgos similares al nuestro encontrando niveles mayores en neonatos con sepsis confirmada que sin sepsis y buena sensibilidad (79 y 71%) a las 24 horas^{21, 22}. Costa y cols. También encontraron valores mayores de PCR ultrasensible en neonatos con sepsis que sin sepsis, con una sensibilidad de 86%, especificidad de 67% y un valor predictivo positivo mayor a 90%²³. Lo que coincide con nuestros hallazgos.

Finalmente, al analizar la concordancia de la PCR ultrasensible con el diagnóstico de sepsis, encontramos que al ingreso es pobre, pero a las 24 horas es muy buena, indicando que, si bien como método de tamizaje es bueno al ingreso, la concordancia mayor se obtiene a las 24 horas posteriores al ingreso. De esta manera, si se recomienda el uso de la PCR ultrasensible para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Este enfoque del análisis de concordancia entre la PCR ultrasensible no es común pero indica que se existe coincidencia importante entre niveles de PCR ultrasensible mayores a 0.5 mg/dl y el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Otros estudios han encontrado concordancias Kappa buenas

como en el nuestro, pero de índices hematológicos como el índice neutrófilos linfocitos²⁴.

Conclusión

La concordancia entre el resultado del valor sérico de la PCR ultrasensible y el diagnóstico clínico sepsis neonatal temprana es malo al ingreso, pero es bueno a las 24 horas.

La concordancia, sensibilidad, especificidad y exactitud de los niveles de PCR ultrasensible demuestra que este biomarcador puede ayudar a establecer un diagnóstico temprano de sepsis neonatal y orientar el tratamiento de este padecimiento.

Referencias

1. Eschborn, Samantha, and Joern-Hendrik Weitkamp. "Procalcitonin versus C-Reactive Protein: Review of Kinetics and Performance for Diagnosis of Neonatal Sepsis." *Journal of Perinatology*, vol. 39, no. 7, 29 Mar. 2019, pp. 893–903, <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4>. Citado: 30/03/2023.
2. Jacobo Jacobo Aquino EA. Proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis Hospital Belén. Universidad Privada Antenor Orrego. Año 2016. (citado: 30/03/2023); disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/2176>
3. Sharma, Deepak, et al. "Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Literature Review." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 31, no. 12, 7 May 2017, pp. 1646–1659, <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060>. Citado: 30/03/2023.
4. Memar, Mohammad Yousef, et al. "Biomarcadores inmunológicos para el diagnóstico de la sepsis neonatal de inicio temprano." *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 32, no. 1, 31 de Agosto de 2017, pp. 143 – 153, <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984>. Citado: 30/03/2023.
5. Deleon, Clarissa, et al. "Biomarkers of Neonatal Sepsis." *NeoReviews*, vol. 16, no. 5, 1 May 2015, pp. e297–e308, <https://doi.org/10.1542/neo.16-5-e297>. Citado: 30/03/2023.
6. Brown, Jennifer Valeska Elli, et al. "Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants." *JAMA Pediatrics*, vol. 174, no. 3, 1 Mar. 2020, p. 260, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5669>. Citado: 30/03/2023.

7. Mjelle, Anders Batman, et al. "Serum Concentrations of C-Reactive Protein in Healthy Term-Born Norwegian Infants 48–72 Hours after Birth." *Acta Paediatrica*, vol. 108, no. 5, 9 Oct. 2018, pp. 849–854, <https://doi.org/10.1111/apa.14578>. Citado: 30/03/2023.
8. Tziella, Chryssoula, et al. "New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis." *American Journal of Perinatology*, vol. 35, no. 06, 25 Apr. 2018, pp. 575–577, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639361>. Citado: 30/03/2023.
9. Beltran Porres, Mireia, et al. "SEPSIS NEONATAL de INICIO PRECOZ." *www.upiip.com*, 1 Aug. 2021, pp. 4–30. Artículo disponible en: www.upiip.com/sites/upiip.com/files/SNIP%20actualizacio%CC%81n%202021-26.08.21%20def.pdf. Citado: 30/03/2023.
10. Brown, Jennifer Valeska Elli, et al. "C-Reactive Protein for Diagnosing Late-Onset Infection in Newborn Infants." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2019, no. 2, 14 Jan. 2019, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012126.pub2>. Citado: 30/03/2023.
11. Macallister, Kathryn, et al. "Serial C-Reactive Protein Measurements in Newborn Infants without Evidence of Early-Onset Infection." *Neonatology*, vol. 116, no. 1, 2019, pp. 85–91, <https://doi.org/10.1159/000497237>. Citado: 01/04/2023.
12. Pinto, Swathi P., and Glen M. Pinto. "Preoperative Evaluation of the Patient with Cardiorespiratory Diseases." *Surgery (Oxford)*, vol. 37, no. 12, Dec. 2019, pp. 662–669, <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.10.008>. Citado: 01/04/2023.

13. Puello Ávila, Antonio, and Andrea Cataño Villegas. "Utilidad de La Proteína C-Reactiva En La Sepsis Neonatal Temprana." *Https://Www.scielo.cl/*, 5 Mar. 2021, pp.170–175, Artículo disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182021000200169&script=sci_arttext. Citado: 06/04/2023.
14. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res.* 2020;88(1):2-4.
15. Huang C, Chen J, Zhan X, et al. Clinical Value of Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Early Identification of Culture-Positive Sepsis in Neonates. *J Inflamm Res.* 2023;16:5111-5124.
16. Ortiz de Zárate M, Sáenz C, Cimbaro Canella R, et al. Prevalence of microbiologically confirmed neonatal sepsis at a maternity center in the City of Buenos Aires. Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(3):e202202779.
17. Al-Lawama M, AlZaatreh A, Elrajabi R, Abdelhamid S, Badran E. Prolonged Rupture of Membranes, Neonatal Outcomes and Management Guidelines. *J Clin Med Res.* 2019;11(5):360-366.
18. Zhuang L, Li ZK, Zhu YF, et al. Latency period of PROM at term and the risk of neonatal infectious diseases. *Sci Rep.* 2022;12(1):12275.
19. Adane T, Worku M, Tigabu A, Aynalem M. Hematological Abnormalities in Culture Positive Neonatal Sepsis. *Pediatric Health Med Ther.* 2022;13:217-225.

20. Alsafadi TR, Hashmi SM, Youssef HA, Suliman AK, Abbas HM, Albaloushi MH. Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symptoms, pattern, and management controversy. *J Clin Neonatol*. 2014;3(2):93-98.
21. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-178. doi:10.4161/viru.26906
22. Desai PK, Singh A, Panda S, Olivas G. Role of high sensitivity CRP (HS-CRP) in evaluation of preterm and term neonatal sepsis with maternal chorioamnionitis - Retrospective-cohort study. *Pediatrics*. 2019; 144 (2): 683.
23. Kakkat SM, Lohiya S. Estimating the Diagnostic Accuracy of High Sensitive C- Reactive Protein (hs-CRP) in Early Detection of Neonatal Sepsis. *J. Pharm. Res. Int*. 2021; 33(62A):509-16.
24. Allen G. Prognostic Value of High Sensitivity C-Reactive Protein in Neonatal Early Onset Sepsis. *J Ped Infect Diseases Soc*. 2022; 11 (Suppl1):S11.
25. Valencia W. Razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020. [Tesis de Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2021.

Anexos.

ANEXO N°1.

Tabla 1. Etiología de sepsis de transmisión vertical.			
GRAMPOSITIVOS	GRAMNEGATIVOS	VIRUS	HONGOS
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Citomegalovirus</i> humano	<i>Candida spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	Enterovirus	
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Paraechovirus</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Herpes virus simplex</i>	
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			

ANEXO N°2.

Tabla 2. Factores de riesgo para sepsis neonatal temprana.
Parto de menos de 37 semanas de edad gestacional.
Ruptura prematura de membranas.
Ruptura prolongada de membranas superior a 18 horas de evolución.
Madre tratada con antibióticos por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento del parto, o en las 24 horas previas o siguientes al parto.
Infección por <i>S. agalactiae</i> en un hijo previo.
Colonización materna, bacteriuria o infección por <i>S. agalactiae</i> en el embarazo (diagnostico por cultivo o PCR intraparto) o cultivo desconocido.
Fiebre intraparto mayor de 38°C.
Corioamnionitis confirmada o subclínica.
Infección confirmada o sospecha en el gemelo, en caso de embarazo múltiple.

ANEXO N°3

Tabla 3. Indicadores clínicos de sepsis neonatal.					
Respiratorios	Cardio - circulatorios	Neurológicos	Gastrointestinales	Hematológicos	Metabólicos
Distrés respiratorio.	Palidez, cianosis, mala perfusión.	Apatía.	Rechazo a las tomas.	Sangrado excesivo.	Inestabilidad térmica.
Hipoxia.	Taquicardia o bradicardia.	Irritabilidad.	Vómitos, retención gástrica o diarrea.	Trombocitopenia.	Hipoglicemia o hiperglicemia.
Apnea.	Hipotensión.	Temblores.	Distensión abdominal.	Trastornos de la coagulación.	Acidosis metabólica.
Necesidad de soporte ventilatorio.	Persistencia de circulación fetal.	Convulsión.	Ictericia de inicio en las primeras 24 horas de vida.		
	Oliguria.	Hipotonía o hipertonía.			

ANEXO N°4.

FORMULARIO NUMERO 1.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



Título de investigación: Concordancia entre resultado de PCR ultrasensible y el estado clínico en sepsis neonatal temprana.

Indicación: al investigador, llenar los espacios en blanco al obtener los datos utilizando las técnicas correctas.

Numero correlativo de formulario.		
Iniciales del nombre completo.		
Género.	Masculino	Femenino
Edad cronológica.		

Valor numérico de PCR en primeras pruebas indirectas de sepsis

- Menor o igual a 0.49mg/dL.
- Mayor o igual a 0.5 mg/dL.

Especifique el valor: _____ mg/dL.

Valor numérico de PCR en segundas pruebas indirectas de sepsis

- Menor o igual a 0.49mg/dL.
- Mayor o igual a 0.5 mg/dL.

Especifique el valor: _____ mg/dL.

Comportamiento del resultado de la segunda medición sérica de PCR:

- Valor sérico permaneció dentro de límites normales.
- Valor sérico disminuyó respecto a valor inicial.
- Valor sérico incremento respecto al valor inicial.

Porcentaje en que se modificó el valor inicial de PCR:

- Menor al 10%
- Entre el 10 – 30%.
- Entre el 31 – 50%.
- Entre el 51 – 75%.
- Entre el 76 – 100%.
- Mayor al 100%.

Seleccione de los siguientes recuadros, los síntomas que el paciente presento durante su ingreso.

SIGNOS DESCRITOS		SIGNOS DESCRITOS		SIGNOS DESCRITOS	
Distrés respiratorio		Irritabilidad		Hipotermia	
Desaturación de O ₂		Temblores		Fiebre	
Apnea		Convulsiones		Sangrado de mucosas	
Necesidad de soporte ventilatorio		Hipotonía		Sangrado de tubo digestivo superior	
Palidez		Hipertonía		Hiperglicemia	
Cianosis		Rechazo a tomas		Hipoglicemia	
Llenado capilar prolongado		Vómitos		Acidosis metabólica	
Taquicardia		Residuos gástricos		Oliguria	
Bradycardia		Distensión abdominal			
Hipotensión		Ictericia de en las primeras 24 horas de vida		Asintomático	

Momento de inicio de signos y síntomas de sepsis:

- Primeras 12 horas.
- Entre las 12-24 horas
- Posterior a las 24 horas.