

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA



"DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE SEPSIS NEONATAL, MEDIANTE LA APLICACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO, EN NEONATOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL LOS ANDES, DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DEL AÑO 2004"

Elaborado por:

Angela Patricia Magne Gutiérrez

TESINA DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

La Paz – Bolivia
2006

AGRADECIMIENTOS

A Dios, creador del universo y dueño de mi vida que me permite construir otros mundos mentales posibles.

A mi mamá Blanca por todo su amor y comprensión.

A mi papá Darío por su paciencia y apoyo incondicional.

A mis hermanos, Alcides y Daniela, razones de mi vida.

A toda mi familia en el cielo y en la tierra, gracias por protegerme siempre.

A la Dra. Giovanna Dorigo, por todo su apoyo, enseñanza y comprensión.

A mi amiga Elizabeth, por brindarme su amistad y que por medio de sus discusiones y preguntas me hace crecer en conocimiento, gracias por todo Eli.

Al personal del Hospital Materno Infantil Los Andes:

A la Dra. Lisbeth Guzmán, por su apoyo.

A los médicos del área de Neonatología-Pediatría por su colaboración.

A la Biotec. Sonia Sánchez, Téc. Victoria Quispe, por la acogida que me brindaron, al igual que la enseñanza que recibí de cada una de ellas.

A mis amigas Edith y Jenny por apoyarme y enseñarme que no hay límites, que lo que me proponga lo puedo lograr y que solo depende de mí.

DEDICATORIA

Esta tesina es una parte de mi vida y comienzo de otras etapas, por esto y más, la dedico a Dios.

A mi mamá (Blanca), mi papá (Darío), mis hermanos (Alcídes y Daniela), agradecerles por enseñarme el camino correcto, apoyándome en los momentos felices y tristes de mi vida. Los quiero con todo mi corazón y mi alma...

RESUMEN

La sepsis sigue siendo en la actualidad una causa importante de mortalidad en el período neonatal y su identificación precoz es un reto incluso para los neonatólogos con mayor experiencia, ya que los signos y síntomas, además de ser inespecíficos, pueden manifestarse luego de varios días, es así que requiere de un diagnóstico rápido para tomar una conducta adecuada.

El presente trabajo tiene como finalidad diagnosticar de manera temprana la sepsis neonatal mediante pruebas de laboratorio y de esta manera coadyuvar a su diagnóstico.

En un estudio retrospectivo se analizaron 43 casos de historias clínicas, de recién nacidos, ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil Los Andes, en el primer semestre del año 2004, con el diagnóstico clínico de sospecha de sepsis, se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: recuento de leucocitos, recuento diferencial de neutrofilos, recuento de plaquetas y proteína C reactiva. Asimismo se tomaron en cuenta factores perinatales relacionados con sepsis neonatal, como ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, cesárea.

Se aceptó como definición de sepsis la información clínica con la que se hizo el diagnóstico. Los datos obtenidos fueron analizados sobre la base de porcentaje, determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

En la evaluación del leucograma se obtuvo:

- En el recuento de leucocitos: lo más representativo fue la presencia de leucopenia con sensibilidad = 56%, especificidad = 75%, VPP= 82.7%, VPN = 44.12%
- En el recuento de neutrofilos, el dato más representativos fue: neutrofilia relativa con sensibilidad = 53.48%, especificidad = 95%, VPP= 95.8%, VPN = 48.72%).
- En el recuento de plaquetas: lo más representativo fue la presencia de trombocitopenias con una sensibilidad = 74.41%, especificidad = 95%, VPP= 96.96%, VPN = 63.33%.

La valoración de la proteína C reactiva tuvo el siguiente resultado: sensibilidad = 58.14%, especificidad = 75%, VPP= 83%, VPN = 45.5%. Igualmente una cuantificación de 6.4 mg/dl como promedio, que representa el 44% del total de casos con reacción cualitativa positiva.

El factor de riesgo perinatal más significativo, fue la ruptura prematura de membranas > 12 horas presentándose en 20 casos, representando el 46.51%.

Concluyendo al unir las pruebas de laboratorio y determinando cuales son los factores de riesgo, se puede coadyuvar al diagnóstico laboratorial de manera temprana de sepsis neonatal.

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA



“DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE SEPSIS NEONATAL, MEDIANTE LA APLICACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO, EN NEONATOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL LOS ANDES, DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DEL AÑO 2004”

Elaborado por:

Angela Patricia Magne Gutiérrez

TESINA DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

La Paz – Bolivia
2006

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1. Porcentaje de sensibilidad y especificidad, del recuento de leucocitos, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pág. 49

Tabla N°2. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de neutrofilos: neutropenia absoluta y relativa, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.50

Tabla N°3. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de neutrofilos: neutrofilia absoluta y relativa, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pág.51

Tabla N°4. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de plaquetas: trombocitopenias, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pág. 52

Tabla N°5. Porcentaje de sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.53

Tabla Nº 6. Porcentaje de reacciones positivas y negativas de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pág.54

Tabla Nº7. Frecuencia de cuantificación de la proteína C reactiva, en las reacciones positivas de los neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.55

Tabla Nº 8. Porcentaje de factores de riesgo perinatales, en mujeres en trabajo de parto. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.56

Tabla Nº 9. Porcentaje de valores predictivos positivos y negativos del recuento de leucocitos: leucopenia, recuento diferencial de neutrofilos: neutrofilia relativa, recuento de plaquetas: trombocitopenias y proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.57

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N°1. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de leucocitos, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pag.49

Gráfico N°2. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de neutrofilos: neutropenia absoluta y relativa, en neonatos internados en la unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pag.50

Gráfico N°3. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de neutrofilos: neutrofilia absoluta y relativa, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pag.51

Gráfico N°4. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de plaquetas: trombocitopenias, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pag.52

Gráfico N°5. Porcentaje de sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004

..... Pag.53

Gráfico N°6 Porcentaje de reacciones positivas y negativas de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pag.54

Grafico N°7 Frecuencia de cuantificación de la Proteína C reactiva, en reacciones positivas de neonatos internados en la unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.55

Grafico N°8 Porcentaje de factores de riesgo perinatales, en mujeres en trabajo de parto. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

..... Pág.56

Gráfico N°9. Porcentaje de valores predictivos negativos y positivos, de leucopenia, neutrofilia relativa, trombocitopenia, proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. H.M.I.L.A. Ciudad El Alto, durante el primer semestre.2004

..... Pág.57

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N°1 Criterios de Bone modificados para definir los diferentes estadios de la respuesta inflamatoria sistémica.

..... Pág.10

Cuadro N°2 Adecuación de los parámetros de S.R.I.S. y/o sepsis para diferentes grupos de edad, según Fisher y Fanconi, 1996.

..... Pág. 11

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1 Mecanismos de activación de citocinas mediadas por bacterias grampositivas o gramnegativas.....	Pág.16
Figura N° 2 Patogénesis de la sepsis, por producción de interleuquinas	Pág.17
Figura N° 3 Eventos consecutivos causados por una infección	Pág.19
Figura N°4 Sistema del complemento y su relación con la falla orgánica múltiple	Pág.20
Figura N° 5 Etapas de formación de la estirpe granulocítica	Pág.25
Figura N° 6 Neutrofilos en sangre periférica	Pág.26
Figura N° 7 Eosinofilos en sangre periférica	Pág.27
Figura N° 8 Neutrofilo, basofilo, linfocito en sangre periférica	Pág.28
Figura N° 9 Monocito en sangre periférica	Pág.29
Figura N°10 Etapas de formación de las plaquetas	Pág.31

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. JUSTIFICACIÓN.....	3
III. OBJETIVOS.....	4
III.1 Objetivo general.....	4
III.2 Objetivos específicos.....	4
IV. DISEÑO TEÓRICO.....	6
IV.1 Modelo teórico.....	6
IV.2 Marco referencial.....	6
V. MARCO TEÓRICO.....	8
V.1 Definición.....	8
V.2. Antecedentes históricos, clasificaciones y terminología.....	8
V.3 Síndrome de sepsis.....	9
V.4 Clasificación de la sepsis neonatal.....	11
V.4.1 Sepsis de transmisión vertical.....	12
V.4.2. Sepsis de transmisión nosocomial.....	13
V.4.3 Sepsis de transmisión comunitaria.....	13
V.5 Signos y síntomas de la sepsis.....	14
V.6 Respuesta inmunológica en la sepsis neonatal.....	14
V.6.1 Bacterias que desencadenan sepsis neonatal.....	15
V.6.2 Citoquinas que intervienen en la sepsis neonatal.....	16
V.6.3 Respuesta de mediadores no controlado.....	18
V.6.4 El sistema del complemento en la sepsis neonatal.....	20
V.7 Criterios para la investigación de sepsis neonatal.....	21
V.8 Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de sepsis neonatal.....	22
V.8.1 Recuento de leucocitos.....	22
V.8.2 Recuento de neutrofilos.....	22
V.8.3 Recuento de plaquetas.....	23
V.8.4 Determinación de la proteína c reactiva (pcr) en la sepsis neonatal.....	24
V.9 Leucopoyesis.....	24

V.9.1 Granulopoyesis.....	25
V.9.1.1 Granulocitos segmentados neutrófilos.....	26
V.9.1.2. Granulocitos segmentados eosinófilos.....	27
V.9.1.3. Granulocitos Segmentados basófilos.....	28
V.10 Monocitos.....	28
V.11 Macrófagos.....	29
V.12 Linfopoyesis.....	30
V.12.1 Linfocitos T.....	30
V.12.2 Linfocitos B.....	30
V.13 Trombopoyesis.....	31
V.14 Características de la Proteína C reactiva (PCR).....	32
VI. MARCO CONCEPTUAL	33
VII. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	35
VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
VIII.1 Pregunta de investigación.....	36
IX. DISEÑO METODOLÓGICO.....	36
IX.1 Tipo de estudio.....	36
IX.2 Descripción del ambiente de trabajo.....	36
IX.3. Población en estudio.....	37
IX.3.1 Criterios de Selección.....	37
IX.3.1.1. Criterios de Inclusión.....	37
IX.3.1.2. Criterios de Exclusión.....	37
IX.3.1.3. Alteración en el Leucograma, recuento de Plaquetas y Proteína C reactiva.....	38
IX.4 Material.....	38
IX.4.1 Material para la Toma de Muestra.....	38
IX.4.2 Material para el Recuento de Glóbulos Blancos.....	39
IX.4.3 Material para realizar el Recuento Diferencial.....	39
IX.4.4 Material para el Recuento de Plaquetas.....	39
IX.4.5 Material para la Determinación de la Proteína C reactiva...	39
IX.5 Equipos.....	40
IX.6 Reactivos.....	40
IX.7 Métodos.....	41

IX.7.1 Recolección de las Muestras.....	41
IX.7.2 Preparación de los reactivos.....	41
IX.8 Fundamento y técnicas.....	41
IX.8.1. Recuento de glóbulos blancos.....	41
IX.8.1.1. Fundamento de la técnica.....	41
IX.8.1.2. Procedimiento.....	42
IX.8.2. Recuento Diferencial.....	42
IX.8.2.1. Fundamento de la Técnica.....	42
IX.8.2.2. Procedimiento.....	43
IX.8.3. Recuento de Plaquetas.....	43
IX.8.3.1. Fundamento de la Técnica.....	43
IX.8.3.2. Procedimiento.....	43
IX.8.4. Determinación De La Proteína C Reactiva.....	44
IX.8.4.1. Fundamento de la Técnica.....	44
IX.8.4.2 Procedimiento.....	44
IX.9 Análisis Estadística.....	46
X. RESULTADOS.....	47
XI. DISCUSIÓN.....	58
XII. CONCLUSIONES.....	60
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXOS	

AGRADECIMIENTOS

A Dios, creador del universo y dueño de mi vida que me permite construir otros mundos mentales posibles.

A mi mamá Blanca por todo su amor y comprensión.

A mi papá Darío por su paciencia y apoyo incondicional.

A mis hermanos, Alcides y Daniela, razones de mi vida.

A toda mi familia en el cielo y en la tierra, gracias por protegerme siempre.

A la Dra. Giovanna Dorigo, por todo su apoyo, enseñanza y comprensión.

A mi amiga Elizabeth, por brindarme su amistad y que por medio de sus discusiones y preguntas me hace crecer en conocimiento, gracias por todo Eli.

Al personal del Hospital Materno Infantil Los Andes:

A la Dra. Lisbeth Guzmán, por su apoyo.

A los médicos del área de Neonatología-Pediatría por su colaboración.

A la Biotec. Sonia Sánchez, Téc. Victoria Quispe, por la acogida que me brindaron, al igual que la enseñanza que recibí de cada una de ellas.

A mis amigas Edith y Jenny por apoyarme y enseñarme que no hay límites, que lo que me proponga lo puedo lograr y que solo depende de mi.

DEDICATORIA

Esta tesina es una parte de mi vida y comienzo de otras etapas, por esto y más, la dedico a Dios.

A mi mamá (Blanca), mi papá (Darío), mis hermanos (Alcídes y Daniela), agradecerles por enseñarme el camino correcto, apoyándome en los momentos felices y tristes de mi vida. Los quiero con todo mi corazón y mi alma...

RESUMEN

La sepsis sigue siendo en la actualidad una causa importante de mortalidad en el período neonatal y su identificación precoz es un reto incluso para los neonatólogos con mayor experiencia, ya que los signos y síntomas, además de ser inespecíficos, pueden manifestarse luego de varios días, es así que requiere de un diagnóstico rápido para tomar una conducta adecuada.

El presente trabajo tiene como finalidad diagnosticar de manera temprana la sepsis neonatal mediante pruebas de laboratorio y de esta manera coadyuvar a su diagnóstico.

En un estudio retrospectivo se analizaron 43 casos de historias clínicas, de recién nacidos, ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil Los Andes, en el primer semestre del año 2004, con el diagnóstico clínico de sospecha de sepsis, se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: recuento de leucocitos, recuento diferencial de neutrofilos, recuento de plaquetas y proteína C reactiva. Asimismo se tomaron en cuenta factores perinatales relacionados con sepsis neonatal, como ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, cesárea.

Se aceptó como definición de sepsis la información clínica con la que se hizo el diagnóstico. Los datos obtenidos fueron analizados sobre la base de porcentaje, determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

En la evaluación del leucograma se obtuvo:

- En el recuento de leucocitos: lo más representativo fue la presencia de leucopenia con sensibilidad = 56%, especificidad = 75%, VPP= 82.7%, VPN = 44.12%
- En el recuento de neutrofilos, el dato más representativos fue: neutrofilia relativa con sensibilidad = 53.48%, especificidad = 95%, VPP= 95.8%, VPN = 48.72%).
- En el recuento de plaquetas: lo más representativo fue la presencia de trombocitopenias con una sensibilidad = 74.41%, especificidad = 95%, VPP= 96.96%, VPN = 63.33%.

La valoración de la proteína C reactiva tuvo el siguiente resultado: sensibilidad = 58.14%, especificidad = 75%, VPP= 83%, VPN = 45.5%. Igualmente una cuantificación de 6.4 mg/dl como promedio, que representa el 44% del total de casos con reacción cualitativa positiva.

El factor de riesgo perinatal más significativo, fue la ruptura prematura de membranas > 12 horas presentándose en 20 casos, representando el 46.51%.

Concluyendo al unir las pruebas de laboratorio y determinando cuales son los factores de riesgo, se puede coadyuvar al diagnóstico laboratorial de manera temprana de sepsis neonatal.

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal de origen bacteriano es la causa más frecuente de mortalidad en los neonatos, puede manifestarse de forma temprana y se define como una enfermedad multisistémica, muchas veces fulminante, en recién nacidos cuyas madres tienen antecedentes de complicaciones obstétricas, donde los microorganismos causales provienen del tracto urogenital de la madre, por lo cuál esta sepsis temprana es llamada de transmisión vertical.

Varios factores generales contribuyen a la severidad de las infecciones neonatales, en primer lugar, los factores etiológicos, que están constituidos por una gran variedad de bacterias, virus, hongos. En segundo lugar las manifestaciones clínicas de infección pueden ser similares a otras enfermedades comunes en el recién nacido, por esta razón el diagnóstico es difícil y muchas veces el diagnóstico se retarda hasta que la sepsis se manifieste completamente. En tercer lugar las pruebas de laboratorio que puedan ayudar al diagnóstico de infección no son concluyentes. Y por último la inmadurez inmunológica del recién nacido favorece a la invasión de los microorganismos, llegando a causar una infección generalizada.

Por estas razones las infecciones pueden tener un curso fulminante y ser la causa de muerte en las primeras horas o días de vida, por eso es importante distinguir lo más rápido posible al neonato que presenta una sepsis de aquel que no la presenta.

Cuando la sintomatología del recién nacido se presenta simultánea o sucesivamente a las pocas horas del nacimiento, se hace el diagnóstico de lo que habitualmente se llama "sospecha de sepsis". De acuerdo con la firmeza de esa sospecha se comienza con la realización de pruebas de laboratorio para comprobar la sepsis y se plantea o no la administración de antibióticos hasta tener la confirmación del cultivo.

El Dr. Moyer llama a esta etapa "umbral de acción", que se define como la probabilidad de la enfermedad, donde el médico realiza una intervención solicitando exámenes de laboratorio o comenzando un tratamiento porque considera que es más beneficioso que nocivo.

Las pruebas diagnósticas, otorgadas por el laboratorio y la anamnesis realizada, son útiles para mejorar el diagnóstico temprano de "sospecha de sepsis", sea aumentando la capacidad de detectarla (sensibilidad) o de descartarla (especificidad).

II. JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas no específicas, durante los primeros días de vida, estos recién nacidos tienen historia de uno o más factores de riesgo perinatales.

Durante el embarazo el feto está protegido de las infecciones bacterianas por las membranas corioamnióticas y la placenta. Sin embargo existen múltiples factores que traspasan de una u otra forma las "barreras protectoras del neonato", aumentando el riesgo de infección, ya que su sistema inmunológico es inmaduro.

Según los estudios realizados existen tres vías de infección en el recién nacido: transplacentaria ascendente, por colonización durante el paso por el canal del parto (llamada vertical) y finalmente posterior al nacimiento por bacterias provenientes del medio ambiente que rodea al neonato.

La sepsis neonatal se apoya en cuatro pilares básicos: la anamnesis (para investigar factores de riesgo infeccioso), evaluación clínica, pruebas complementarias y los datos bacteriológicos. La exploración clínica sigue siendo el dato más útil para establecer la sospecha de infección neonatal.

El aislamiento de cualquier microorganismo de cualquier fluido biológico confirma definitivamente la infección, pero la mayoría de las veces no es posible esperar el crecimiento del germen para iniciar el tratamiento antibiótico, ya que podría ensombrecer el pronóstico de esta enfermedad potencialmente mortal.

Por ello un gran número de pruebas de laboratorio se han estudiado con el objetivo de identificar precozmente al recién nacido infectado. No existe en la actualidad una sola prueba de laboratorio que de forma aislada haya demostrado adecuada sensibilidad y especificidad para identificar la infección.

Otro problema por solucionar es conocer cuál es el criterio adecuado, para iniciar antibióticos a un recién nacido asintomático, cuya madre tiene algún factor de riesgo infeccioso (corioamnionitis, bolsa rota más de 18 horas, fiebre intraparto mayor a 38°C).

Es así que el presente trabajo pretende apoyar al diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal mediante pruebas de laboratorio como el recuento de leucocitos, recuento diferencial de neutrofilos, recuento de plaquetas, la determinación de la proteína C reactiva y correlacionarlos con los antecedentes perinatales de la madre, tomando en cuenta el examen físico y la impresión clínica de los neonatos que ingresen al Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil "Los Andes".

III. OBJETIVOS

III.1 OBJETIVO GENERAL

Diagnosticar la sepsis neonatal mediante la aplicación de pruebas de laboratorio en neonatos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Materno Infantil "Los Andes", de la ciudad de El Alto, en el Primer semestre del año 2004.

III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la sepsis neonatal mediante la aplicación de pruebas de laboratorio como el recuento de leucocitos, recuento diferencial de neutrofilos, recuento de plaquetas, y la determinación de la proteína C reactiva.

Determinar el porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de leucocitos, recuento diferencial de neutrofilos y recuento de plaquetas para detectar sepsis neonatal.

Determinar el porcentaje de sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva para detectar sepsis neonatal

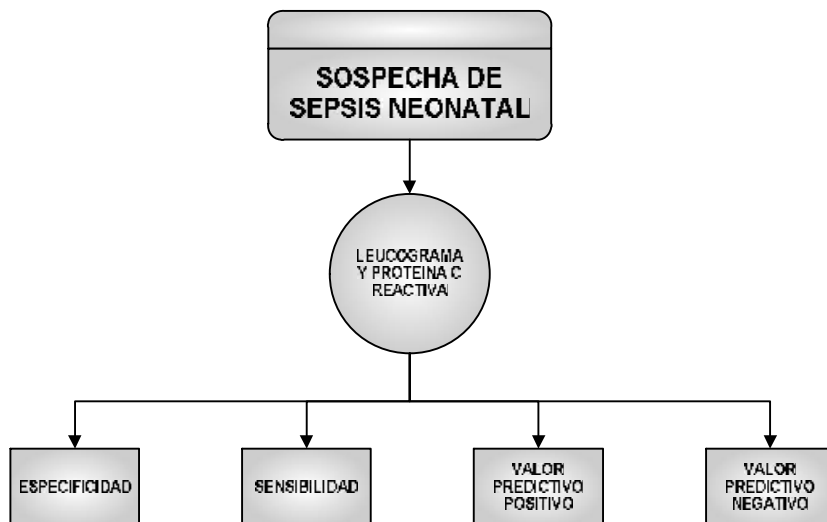
Determinar el porcentaje de reacciones positivas y negativas de la proteína C reactiva para detectar sepsis neonatal.

Determinar el porcentaje de los factores de riesgo perinatales, (cesárea con ruptura prematura de membranas, cesárea sin ruptura prematura de membranas, corioamnionitis).

Determinar el porcentaje de valores predictivos positivos del recuento de leucocitos, recuento diferencial de neutrofilos, y recuento de plaquetas.

IV. DISEÑO TEÓRICO

IV.1 MODELO TEÓRICO



IV.2 MARCO REFERENCIAL

Diversos trabajos han investigado diferentes pruebas de laboratorio para diagnosticar sepsis neonatal en forma rápida, ya que la mayoría de las veces el aislamiento del microorganismo no siempre está presente.

En la investigación realizada por la Dra. Sánchez, en el servicio de pediatría del Hospital Antonio María Pineda, se estudiaron 56 casos de neonatos ingresados con sospecha de sepsis neonatal a los que se les realizaron exámenes de laboratorio como leucograma y proteína C reactiva, y solo 32 neonatos tenían las pruebas alteradas con valores: leucopenia y neutropenia absoluta con una sensibilidad baja 28,1 % y 15,6 % respectivamente; el recuento plaquetario, resultó con una sensibilidad del 81,3 % y especificidad de 58,3 %, así como un valor predictivo positivo de 72,2 % y valor predictivo negativo de 77,8 %. La prueba de la proteína C reactiva, resultó con 100 % de sensibilidad y 70,8 % de especificidad. La ruptura prematura de membranas y la corioamnionitis se presentaron en 7 madres, representando el 22,6%¹

¹ SANCHEZ, Flor Teresa. 1997. "Valoración del hemograma, proteína C reactiva para detectar sepsis neonatal, Hospital Antonio María Pineda". En línea: http://bibmed.ucla.edu.ve/Edocs_bmucla/textocompleto/TW4.DV4S35V.pdf.

El trabajo realizado por el Dr. Fernández, concluyó que los factores de riesgo más importantes eran: la ruptura prematura de membranas y signos clínicos de coriamnionitis. La valoración de la prueba de la proteína C reactiva tuvo una sensibilidad del 75% y especificidad del 100%, adicionalmente, se observó un aumento en los neutrofilos donde la sensibilidad fue del 75% y especificidad del 86%. En una población de 50 neonatos con sospecha clínica de sepsis.²

En Uruguay el estudio realizado por Eduardo Perotti, Carlos Cazales, Miguel Martell, en el cuál las variables estudiadas fueron: recuento de glóbulos blancos y plaquetas como información rápida de laboratorio, reportaron resultados de leucopenia que representa una sensibilidad del 13%, especificidad del 96%, valor predictivo positivo 67% y valor predictivo negativo del 62%. Resultados de trombocitopenias con sensibilidad del 13%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo 50% y valor predictivo negativo del 61%.³

En la investigación realizada en la Universidad de Barcelona por el Dr. Allut, se analizó la activación plaquetar en la sepsis grave, se desarrolló un protocolo para este análisis por citometría de flujo en sangre total de los marcadores de activación plaquetar: PAC-1, P-selectina, de agregados plaquetares circulantes y de agregados leuco-plaquetares circulantes. Se analizan dichas variables en tres grupos de pacientes, un grupo de pacientes con sepsis no grave, un grupo de pacientes con sepsis grave y grados variables de síndrome de disfunción multiorgánica, y un tercer grupo de control, sin evidencia de infección. Los resultados muestran que los pacientes con sepsis grave presentan una elevación significativa de los marcadores de activación plaquetar con respecto a la sepsis no grave. ⁴

² FERNANDEZ-ARAGON, Marlon. "Test de sepsis Neonatal", Residente de III año, Postgrado de Pediatra Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

³ PEROTTI, Eduardo, CAZALES, Carlos, MARTELL, Miguel. "Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía". Centro Uruguayo de Perinatología y Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas. Rev Med Uruguay 2005; 21: 314-320

⁴ García Allut, Jose Luis. "Estudio de los marcadores de activación plaquetar en pacientes con sepsis grave y síndrome de disfunción multiorgánica. Papel de las interacciones celulares ". Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Medicina. Diciembre, 2000. Tesis de grado. En línea: <http://www.tdx.cesca.es/TDX-0218102-105514/>.

V. MARCO TEÓRICO

V.1 DEFINICIÓN

La sepsis neonatal, es una infección generalizada y grave de origen bacteriano que ocurre en los primeros 28 días de edad, que se caracteriza por la alteración de la perfusión orgánica como resultado de una respuesta sistémica a la infección, resultante de la invasión y proliferación de bacterias a través de la circulación, determinando un estado tóxico generalizado. Existen cinco grupos considerados como fases evolutivas del mismo proceso: bacteriemia, sepsis, síndrome séptico choque séptico inicial y choque séptico refractario.

V.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS, CLASIFICACIONES Y TERMINOLOGÍA

El médico alemán llamado PFAUNDENLER, en 1935, introdujo el término de **sepsis generalizada**, para denominar a un conjunto de síntomas y signos que aparecían en el ser humano, secundarios a una agresión proveniente del exterior, que podían ser de causa infecciosa y no traumática, donde podía o no conocerse al germen o la localización de la infección, caracterizado fundamentalmente por: fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, postración, palidez, relajación vascular y síncope.

En los finales de la década de los años 50 e inicios de los 60 y a consecuencia del aumento de la evolución y supervivencia de los pacientes con procesos infecciosos, se describe entonces el estado de **shock médico o tóxico**, como un cuadro clínico que aparecía en períodos tardíos de infecciones graves y caracterizadas por: taquicardia, hipotensión, frialdad de miembros, palidez, sudoración, postración, estupor e insuficiencia de la circulación periférica.

En la primera mitad de esta década ya se concebía que el cuadro clínico descrito fuera, por una parte, la expresión de la acción de algunas sustancias, bioquímicamente sintetizadas por el ser humana, en respuesta a la infección

(mediadores), y por otra parte, al daño que estas generaban en algunos órganos y/o sistemas.

A finales de esta década, se describe una complicación pulmonar que aparecía en adultos, la cuál se conoce hoy como *distress* respiratorio agudo (SDRA).

V.3 SÍNDROME DE SEPSIS

En el año 1988 aparece en la literatura médica el término de **síndrome de sepsis**, como una amplia definición que permitiera identificar los estadios tempranos de este fenómeno e instaurar terapéuticas tempranamente. El fenómeno de sepsis comenzó a ser visto como una cascada de estadios subsecuentes de la enfermedad, definidos en orden ascendente como: bacteremia, sepsis, shock séptico compensado, shock séptico irreversible y fallo múltiple de órganos y/o sistemas.

En 1989 aparece una nueva definición del fenómeno estudiado, donde se cambia la terminología y se introducen nuevos términos, aparece tomando personalidad el término **síndrome séptico**, bautizado por la escuela de Roger Bone y conocido como los **criterios de Bone** en el ámbito médico.

Este síndrome séptico no era más que un estadio del proceso, que precedía al estado de shock y que el objetivo de su diagnóstico radicaba en desencadenar la terapéutica con energía suficiente como para evitar el shock.

En el año 1992 se aprueba la primera modificación para los criterios de Bone para los estadios de sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de causa no infecciosa (SRIS y/o sepsis), aprobada por el Colegio Americano de Médicos del Tórax y por la Sociedad Americana de Medicina Crítica, estableciendo la presencia del mismo con cuatro criterios básicos que son distermia, taquipnea,

taquicardia y alteraciones patológicas significativas en la fórmula blanca, donde los estadios quedan definidos como se muestra en el Cuadro N° 1:

Cuadro N° 1 Criterios de Bone modificados para definir los diferentes estadios de la respuesta inflamatoria sistémica.

Alteración	Requerimientos para el diagnóstico clínico
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	<p>Respuesta clínica caracterizada por dos o más de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura > 38°C o < 36°C (rectal) 2. Taquicardia: Lactantes > 160 Transicionales >150 3. Taquipnea: Lactantes >60 Transicionales >50 4. Leucocitos: >12000 o < 4000 cel/mm³ o > 10% de células jóvenes
Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección.
Síndrome de respuesta inflamatoria Sistémica severa o sepsis severa.	SRIS o sepsis asociada a disfunción multiorgánica o Hipo perfusión o hipotensión.
Shock secundario a un SRIS o shock Séptico.	SRIS o sepsis asociada a una disfunción múltiple de órganos O hipo perfusión, que no responden a la terapéutica con volumen
Síndrome de disfunción múltiple de Órganos	Alteraciones fisiológicas en las cuales las funciones orgánicas no son capaces de mantener la homeostasis.

En el año 1996 y dando respuesta a las diferencias ya referidas entre las diferentes edades encontradas en pediatría, Fisher y Fanconi, producto de una investigación, proponen la adecuación de los parámetros para las diferentes

edades a tener en cuenta para establecer el diagnóstico de SRIS y/o sepsis, que se muestran en el Cuadro N° 2:⁵

Cuadro N° 2 Adecuación de los parámetros de SRIS y/o sepsis para diferentes grupos de edad, según Fisher y Fanconi, 1996.

Edad	Frecuencia respiratoria	Frecuencia cardíaca	Temperatura (rectal)	Leucocitos bandas
>15 años	>20/min	>90/min	>38°C o < 36°C	>12x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l > 0.1 b
12-15 años	>25/min	>100/min	>38.5°C o < 36°C	>12x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l 0.1 b
5-12 años	>30/min	>120/min	>38.7°C o < 36°C	>12x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l 0.15 b
2-5 años	>35/min	>130/min	>39°C o < 36°C	>15x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l > 0.15 b
1-2 años	>40/min	>140/min	>39°C o < 36°C	>15x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l > 0.15 b
1-12 mese	>45/min	>60/min	>38.5°C o < 36°C	>15x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l > 0.20 b
< 1 mes	>60/min	>190/min	>38°C o < 35.5°C	>20x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l > 0.25 b
>5 días	>60/min	>190/min	>38°C o < 35.5°C	>35x10 ⁹ /l < 4x10 ⁹ /l > 0.30 b

V.4 CLASIFICACIÓN DE LA SEPSIS NEONATAL

La mayoría de las publicaciones clasifican a la sepsis neonatal en precoces, cuando se diagnostican en los 2 - 3 primeros días de la vida, o en los 7 primeros días y sepsis tardías cuando se diagnostican después de este periodo de tiempo.

Se piensa que con esta clasificación se están mezclando infecciones de etiología y patogenia, ya que la sepsis que debuta en los primeros días de vida son en su mayoría de transmisión vertical, pero también existen las de transmisión

⁵ GUZMÁN, Enrique et al. "Pediatria". 2000. Editorial Pueblo y Educación. Pág. 70-75.

nosocomial a partir del 3° ó 7° día de vida; las principales características pueden ser clasificadas en:

V.4.1 SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Este tipo de sepsis a su vez esta clasificada en:

* *Sepsis temprana.* Se presenta en la primera semana de vida, como una enfermedad multisistémica, muchas veces fulminante, con compromiso pulmonar frecuente en recién nacidos que suelen tener antecedentes de complicaciones obstétricas. Los microorganismos causales provienen, en su mayoría del tracto genital materno.

* *Sepsis tardía.* Se presenta luego de la primera semana de vida, como una enfermedad progresiva, focal, con compromiso meníngeo. Puede o no haber antecedentes de complicaciones obstétricas. Los agentes causales provienen del tracto genital materno o del medio ambiente postnatal.⁶

Entre los factores de riesgo tenemos:

Factores de riesgo	Incidencia de sepsis comprobada
RPM > 10 horas	1 %
RPM + Prematurez	4 – 6 %
Corioamnionitis materna	3 – 8 %

Los factores de riesgo son sumatorias, la ruptura prematura de membranas (RPM) más otros 2 factores de riesgo, aumenta el riesgo de sepsis 25 veces.

⁶ En línea: www.sarda.org.ar/Revista%20Sardá/95_A/37-44.pdf

V.4.2. SEPSIS DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Son causadas por gérmenes localizados en los Servicios de Neonatología y por tanto los factores de riesgo que favorecen su aparición serían los siguientes:

1. Cuando en el Servicio neonatal existe de forma persistente una flora patógena y por un ratio inadecuado de "personal sanitario/Recién nacidos ingresados", que haga muy dificultoso guardar la asepsia y limpieza necesaria.

2. Aunque existan muchas bacterias patógenas en el ambiente, éstas tienen que ser transportadas al recién nacido y así producir contaminación de la piel y/o mucosa respiratoria y/o digestiva. El lavado y desinfección insuficiente de las manos antes de manejar al recién nacido es la principal causa de contaminación, pero también tiene mucha importancia la utilización de material de diagnóstico y/o terapéutico (termómetros, sondas, incubadoras), insuficientemente desinfectados.

3. Una vez que se produce la invasión del torrente circulatorio, las bacterias se dividen de forma logarítmica, y el que se produzca la infección dependerá de las características de las bacterias y de las defensas del recién nacido, que en el caso de ser prematuro están deprimidas (menos IgM, complemento y citoquinas, menor capacidad de movilización de los neutrófilos y macrófagos desde los depósitos).⁷

V.4.3 SEPSIS DE TRANSMISIÓN COMUNITARIA

Cuando el agente patógeno está localizado en el domicilio del recién nacido (familiares o visitas domiciliarias con alguna enfermedad infecciosa).

⁷ López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. "Infecciones del Recién Nacido". Libro del Año de Pediatría. Edit. Saned, 1994; 123-169.

V.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA SEPSIS

Cuando el germen es virulento, los signos clínicos pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en las primeras horas de vida. Rápidamente se manifiesta una disminución de los movimientos espontáneos, alteraciones del ritmo cardíaco, apneas y mala perfusión periférica, con hipo o hipertermia, finalmente signos de shock endotóxico y fallo multisistémico.

Cuando la presentación clínica no es fulminante, signos más sutiles como taquipnea, dificultad en la alimentación (distensión abdominal, vómitos), hipo o hipertermia, alteraciones en la glucemia o acidosis metabólica pueden ser signos precoces de sepsis. A veces el síntoma inicial es solamente percibido por la madre o la enfermera que refieren que el niño «no está bien».

En la sepsis neonatal, es importante enfatizar, que es necesario estar atento a la aparición de estos signos sutiles si se pretende un diagnóstico precoz.

V.6 RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA SEPSIS NEONATAL

La agresión al organismo humano por cualquier causa externa (incluyendo infección y trauma), origina como respuesta, la activación de mecanismos inmunológicos defensores, tendientes a limitar los daños y restablecer la homeostasis.

La respuesta inmunológica que se produce durante la sepsis parece depender de varios factores, como la virulencia y cantidad del patógeno, las enfermedades subyacentes del neonato, su estado nutricional y la edad. La mayor parte de los casos de muerte en la sepsis, se producen tras un periodo prolongado de hipoinmunidad.

En el caso particular de una Infección, la respuesta, es dada por la primera línea defensiva de componentes inmunológicos que son atacados por el agresor

bacteriano de tipo Gramnegativo o Grampositivo, esta línea, está constituida por el Sistema Monocito/Macrófago, leucocitos polimorfonucleares (PMN).

V.6.1 BACTERIAS QUE DESENCADENAN SEPSIS NEONATAL

Estas bacterias tipo Gramnegativo o Grampositivo, desencadenan la sepsis por diferentes mecanismos, como ser:

* *Bacterias gramnegativas*, la sepsis que se desarrolla por este tipo de bacterias se desencadena por el lipopolisacárido conocido como endotoxina (LPS), ésta es vertida a la circulación donde se enfrenta a una primera línea de sustancias naturales que intentan bloquear la infección: anticuerpos, albúmina, lipoproteínas de alta intensidad (HDL) y BPI (*bactericidal permeability increasing protein*) expresada por polimorfonucleares (PMN), monocitos/macrófagos (M/M) y eosinófilos y, sobre todo, a través de los receptores de la respuesta del sistema inmune innato expresados por dichas células. Funcionalmente estas proteínas pueden ser divididas en tres clases: segregadas, como las opsoninas, endocíticas y de señal. La mejor estudiada es la lectina unida a manosa que, al unirse a los carbohidratos microbianos, inicia la vía de la lectina para la activación del complemento.

* *Bacterias grampositivas*, la sepsis que se desarrolla por este tipo de bacterias puede desencadenarse por dos mecanismos: por producción de exotoxinas que actúan como superantígenos, o también a partir de componentes de la membrana celular que actúan como desencadenantes (peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas).

Por lo que respecta a los superantígenos, éstos son moléculas que se unen a las células presentadoras de antígeno que participan en el MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad clase II), y también a las cadenas V β de los receptores de células T, desencadenando una producción masiva de citocinas proinflamatorias.⁸

⁸ En línea: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13074185>

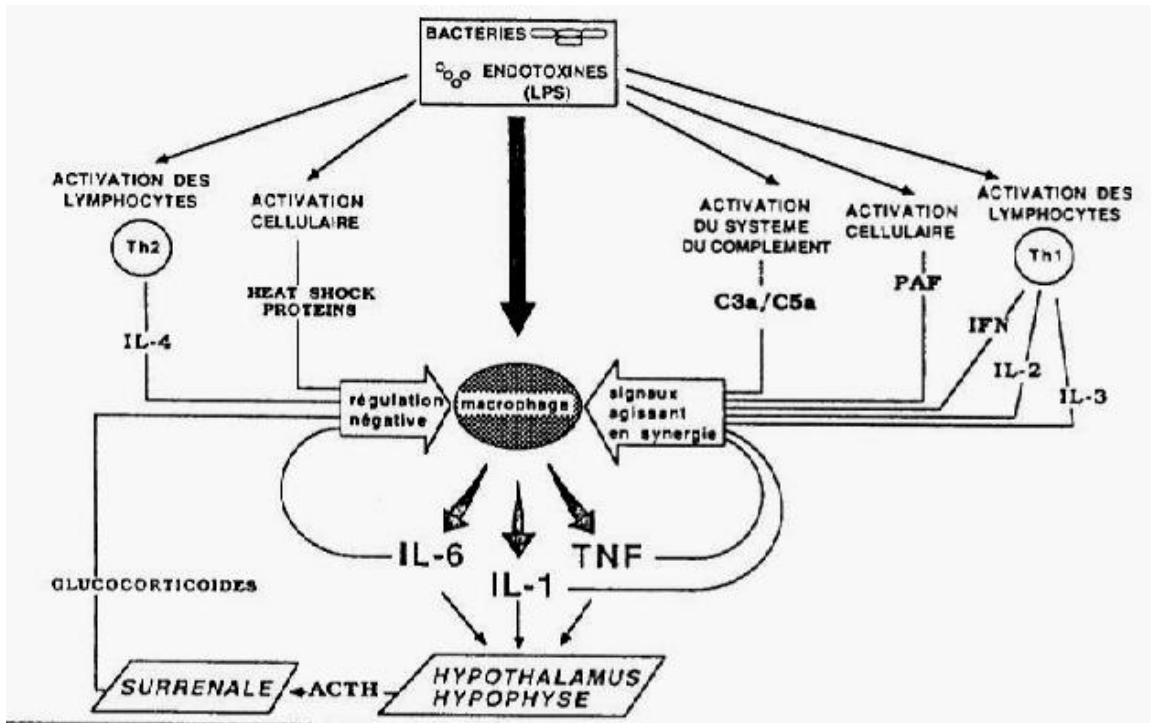


Fig. 1 Mecanismos de activación de citocinas mediadas por bacterias gram(+) o gram(-) ⁹

V.6.2 CITOQUINAS QUE INTERVIENEN EN LA SEPSIS NEONATAL

La infección activa a los macrófagos, los cuales aumentan la producción de citocinas. Las principales citocinas son el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas: IL-1b, IL-6 e IL-8 y los interferones.

El factor de necrosis tumoral (TNF), fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis, El TNF-alfa y la IL-1 son considerados los principales mediadores proximales de la sepsis porque sus niveles plasmáticos se elevan tempranamente en el curso del síndrome séptico. Su infusión provoca fiebre, catabolismo, síntesis hepática de reactivantes de fase aguda, hipotensión y taquicardia, además de una disminución transitoria de los granulocitos. El incremento del TNF se ha asociado a mayor mortalidad.¹⁰

⁹ En línea: <http://anne.decoester.free.fr/immuno/dico/41lps.htm>

¹⁰ Orfali, Jose Luis," Sepsis neonatal, nuevas estrategias terapéuticas." Hospital San Jose.Universidad de Chile. Facultad de Medicina.

La IL6 tiene efectos a nivel de las células inmunológicamente activas y a nivel hepático. Entre los primeros destacan el ser un factor diferenciador de linfocitos B, linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas y médula ósea. Junto a TNFalfa estimulan la activación de PMN. A nivel hepático estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva.¹¹

Además de esto las citoquinas son moléculas fundamentales, que intervienen en la transmisión de información de una célula a otra, uniéndose a receptores específicos de las células blanco, provocando en estas células modificaciones que conllevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios como el Factor Activador de Plaquetas (PAF), el interferón, IL-8, IL 10 e IL-13, que se activan y producen el óxido nítrico (NO), los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina y leucotrienos) , las bradikininas y la histamina que a su vez pueden activar a los macrófagos, PMN y las células endoteliales perpetuando el proceso.

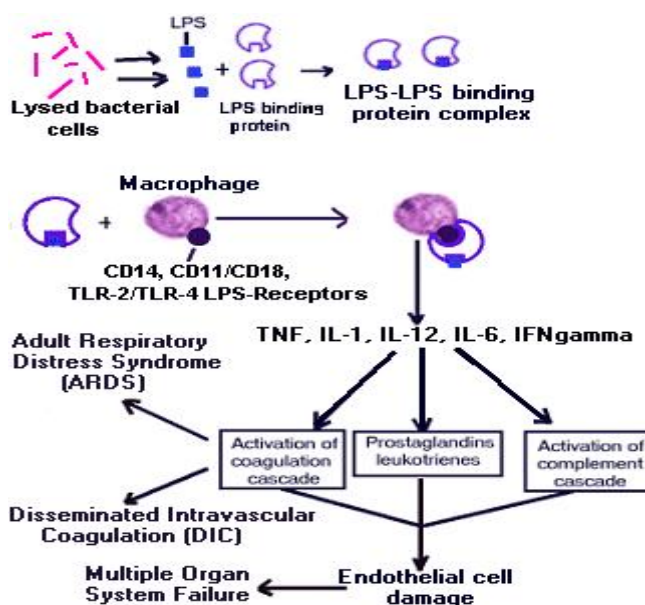


Fig.2 Patogénesis de la sepsis, por producción de interleuquinas ¹²

Sin embargo y desafortunadamente, ésta respuesta de mediadores se establece de manera exagerada y no controlada y termina por auto agredir y

¹¹ En línea: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/MedicinaIntensiva/Sepsis.html>

¹² <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/lecture/sepsis.htm>

lesionar, principalmente a los endotelios vasculares alterando su funcionalidad, produciendo vasodilatación y modificando su permeabilidad, tanto en los endotelios locales, como en los lejanos, de una manera generalizada.

V.6.3. RESPUESTA DE MEDIADORES NO CONTROLADA

Si el control de la respuesta celular inmune activada es inefectivo para destruir la infección y bloquear los antígenos, la inflamación empieza a ser descontrolada y se inicia una lesión sistémica de órganos.

Existe una compleja interacción entre la inflamación, la coagulación y la fibrinólisis. El desbalance en los mecanismos homeostáticos se manifiesta como trombosis microvascular y Coagulación Intravascular Diseminada (CID), que combinado con la inflamación contribuye a la Falla Múltiple de Órganos (FMO) y la muerte.

Simultáneamente, el daño vascular inicial que produjo la activación del neutrófilo, la adhesión celular neutrófilo-célula endotelial, ocasionan la elaboración de más citoquinas. Además, el mecanismo de retroalimentación que regula la elaboración de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias es alterado en la sepsis y se hace disfuncionante. El exceso de mediadores inflamatorios producen las manifestaciones clínicas de sepsis severa y shock séptico.

Esta cascada descontrolada de inflamación-coagulación sigue progresando, ocasionando trastornos en la microcirculación y la disponibilidad de oxígeno, por la cual la célula se daña.

A medida que la sepsis progresa, la coagulopatía se establece. En casi el 100% de los pacientes se ha demostrado que tienen niveles plasmáticos elevados de Dímeros-D, indicando una activación del sistema de la coagulación.

En pacientes que desarrollan shock séptico, la coagulopatía progresa a CID, con trombocitopenia, elevación de los monómeros de fibrina, disminución del fibrinógeno y aumento de los niveles de Dímeros-D.

Finalmente, se establece un círculo vicioso de inflamación-coagulación-fibrinólisis que conlleva a la falla múltiple de órganos¹³.

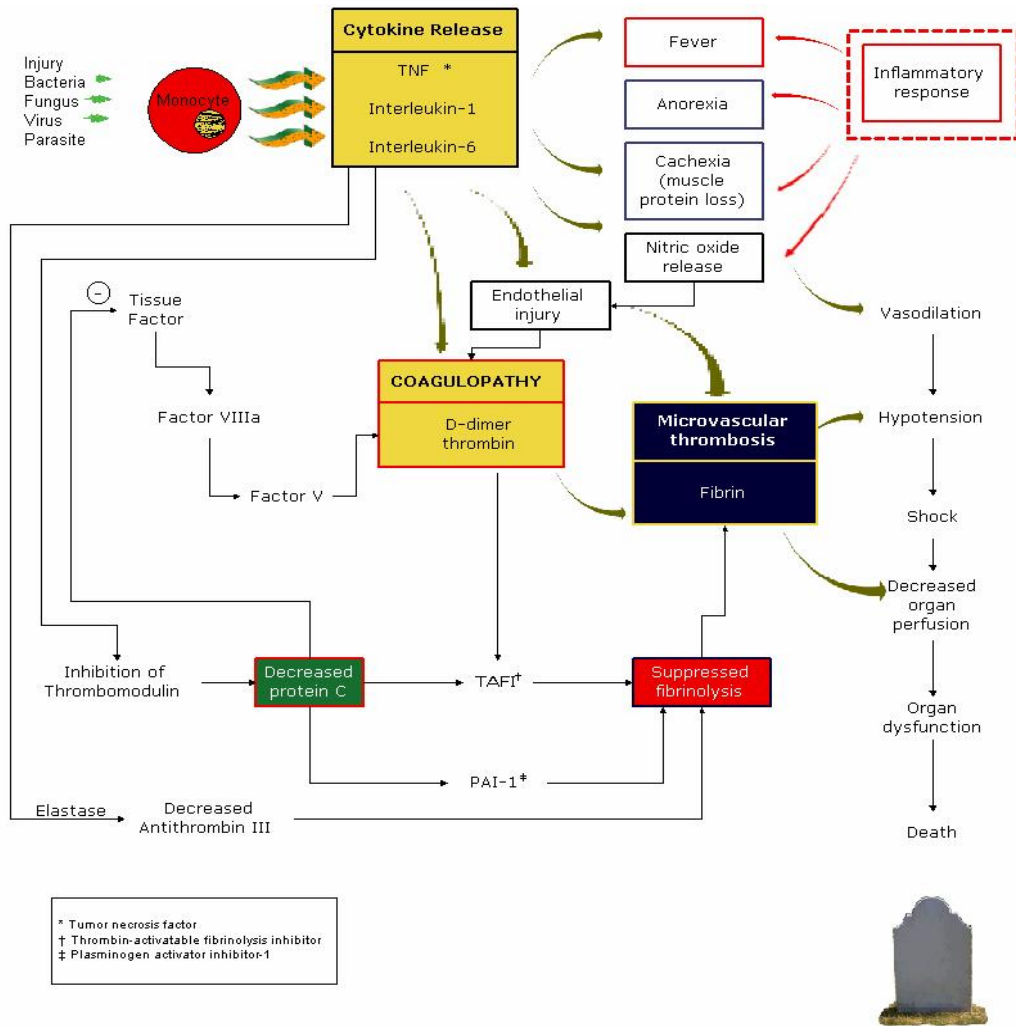


Fig.3 Eventos consecutivos causados por una infección ¹⁴

¹³ <http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID3749/siteinfo/VOLUMEN4.pdf>

Sepsis:state of the Art 2002. Hipervínculo: <http://home.mdconsult.com/das/newbody/5/pers/0/6785971.html>. /revisado 23/0//2003)

¹⁴ <http://www.cyberounds.com/conf/geriatrics/2001-06-05/>

V.6.4. EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA SEPSIS NEONATAL

Al mismo tiempo que es un componente fundamental del sistema inmune innato, el complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad dependiente de anticuerpos.

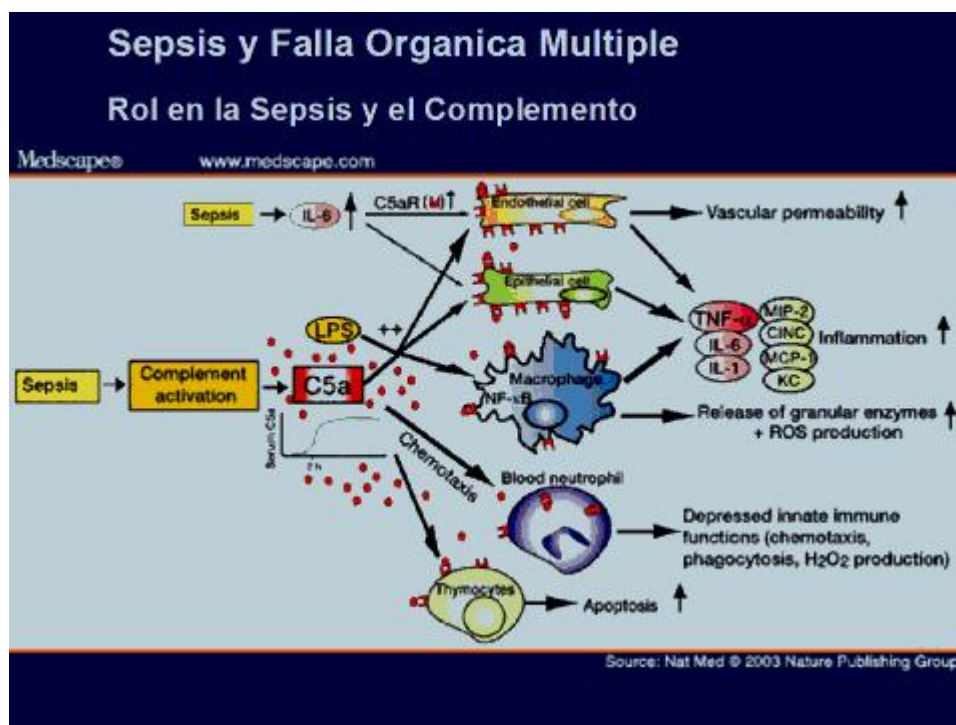


Fig. 4 Sistema del complemento y su relación con la falla orgánica múltiple ¹⁵

En la sepsis, tanto la LPS como inmunocomplejos circulantes, reactantes de fase aguda o receptores como el ya referido lectina unida a manosa, inducen activación de ambos sistemas del complemento. El objetivo es el ataque a las membranas del complejo C5b-9 formando poros y propiciando su destrucción.

El C5a tiene distintas acciones con trascendencia proinflamatoria. En la sepsis, el C5a se encuentra más elevado cuanto más grave es el cuadro séptico y esa elevación se relaciona de forma directa con la supervivencia y el fallo de órganos.

¹⁵ <http://www.medscape.com/viewarticle/453656>

La producción de C5a en la sepsis en seres humanos se asocia a un efecto procoagulante y a una alteración de la génesis de citocinas y de la actividad sobre la producción de aniones superóxidos por los neutrófilos, liberación de enzimas granulares por los fagocitos y efectos de vasodilatación y aumento de la permeabilidad por lo que se ha planteado una línea de tratamiento bloqueándolo.¹⁶

V.7 CRITERIOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE SEPSIS NEONATAL

Ninguna prueba, ya sea clínica o laboratorial, tienen suficiente valor predictivo como para confirmar o descartar sepsis, por lo cual para mejorar la capacidad diagnóstica se han combinado diferentes pruebas, especialmente las de laboratorio.

Para descartar sepsis con 100% de valor predictivo negativo se usa: investigación de sepsis en niños en riesgo de infección, obtenido datos al menos 12 - 24 horas después del nacimiento, usando la combinación de recuentos de leucocitos y determinación de proteína C reactiva.

Los objetivos primarios son identificar y tratar a todos los neonatos sépticos, para esto tenemos diferentes criterios:

- En el recién nacido sintomático: Se evalúa mediante los signos y síntomas de posible sepsis, para determinar en cuales niños se debe iniciar inmediatamente antibioticoterapia. Se debe realizar: recuento de leucocitos y determinación de proteína C reactiva.
- En el recién nacido asintomático con uno o más factores de riesgo: La gran mayoría de los niños asintomáticos, que tienen múltiples factores de riesgo, destacando la corioamnionitis materna, deben ser tratados con el protocolo de neonato sintomático: investigación de sepsis (recuento de leucocitos y PCR).^{17, 18}

¹⁶ ORTIZ Leyba, "Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis". Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13074185>

¹⁷ En línea: http://www.comcas.es/genccsweb/protoco_profesion/Sepsis-Protocolo_2004.pdf

V.8 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal es una enfermedad de alta severidad por lo que se requieren exámenes complementarios que no fallen en ningún caso (alta sensibilidad) y detecten la sepsis cuando la enfermedad está presente (alto valor predictivo positivo). El objetivo que tiene una prueba de laboratorio es ayudar a decidir, al médico tratante para que inicie o no antibioticoterapia.

Las pruebas de laboratorio más utilizadas para el diagnóstico de sepsis neonatal son:

- Recuento de leucocitos
- Recuento diferencial de neutrofilos
- Recuento de plaquetas
- Proteína C reactiva (PCR)

V.8.1 RECUENTO DE LEUCOCITOS

Un recuento de leucocitos normal no descarta la posibilidad de una enfermedad, pero la leucocitosis (aumento de leucocitos) o la leucopenia (decremento de leucocitos), son indicios importantes de procesos patológicos y merecen una investigación.¹⁹

El recuento de leucocitos no es muy específico por lo que no debería ser tomado en cuenta como único parámetro para sospechar sepsis, pero según la literatura valores inferiores a $7.000/\text{mm}^3$, en recién nacidos a término, se correlacionan con un mayor riesgo de infección bacteriana.²⁰

V.8.2 RECUENTO DE NEUTROFILOS

Los cambios en la concentración del leucocito son una respuesta normal del cuerpo a procesos patológicos y desafíos tóxicos, por la enfermedad o la alteración

¹⁸ En línea: <http://www.msal.gov.ar/hm/Site/promin/UCMISALUD/publicaciones/Consenso-finalEGB.pdf>

¹⁹ COTRAN, Ramzi, et al. "Patología estructural y funcional. Robbins". 6 edc. Mac Graw-Hill Interamericana. 2000.

²⁰ En línea: www.sap.org.ar/archivos/1999/arch99_6/99_354_359.

es más afectado un tipo de leucocito que otros, lo cuál da un indicio importante para el diagnóstico.

El tipo de célula afectada depende, en gran parte, de la función de ésta, una infección bacteriana comúnmente resulta en neutrofilia absoluta, esto depende de la virulencia del microorganismo (especialmente de los microorganismos piógenos como estafilococos y estreptococos), el grado de infección y la respuesta del huésped ²¹ . En casos de sepsis el recuento de neutrofilos puede estar aumentado $> 250.000/mm^3$, o disminuido $< 100.000/mm^3$. ²²

V.8.3 RECUENTO DE PLAQUETAS

La trombocitopenia es un dato inespecífico y tardío. Pero se debe considerar como elemento sugerente de infección neonatal la presencia de trombocitopenia menor de $100.000/mm^3$, ya que muchas veces este valor está relacionado a neonatos que fallecen, a causa de una sepsis generalizada y a las consecuencias de la misma en el organismo, como la falla orgánica múltiple.²³

Una de las causas para la disminución de plaquetas menor a $100.000/mm^3$, se debe a la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), que no es una enfermedad primaria, sino una coagulopatía que aparece en el curso de varios procesos, como en la sepsis neonatal. La CID se debe a la activación anormal de las vías extrínseca o intrínseca de la coagulación; en el caso de la sepsis las responsables para esta activación son las endotoxinas liberadas por las bacterias gramnegativas, dando lugar a la formación de microtrombos en la circulación de todo el cuerpo. A consecuencia de la diátesis trombótica hay consumo de plaquetas, fibrina y factores de la coagulación.²⁴

²¹ Hematología clínica.

²² Manroe, L." The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells". Pediatric .Jul 95 (1):89-98

²³ Berhman, R. et al. "Infecciones en el recién nacido: Nelson tratado de pediatría". Novena edición. Editorial Interamericana. Barcelona. Tomo I. 2001.

²⁴ RAMZI, Cotran, et al."Patología estructural y funcional. Robbins".6^{ta} edc. McGraw-Hill. Interamericana. 2000: 671-672. España.

V.8.4 DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) EN LA SEPSIS NEONATAL

Es una proteína de fase aguda, inducida por estadios inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas menores o infecciones víricas, es más sensible pero poco específica. Sin embargo esta sensibilidad es útil en el diagnóstico diferencial entre SRIS y sepsis, tiene cinética lenta por eso su utilidad es baja en un diagnóstico agudo.

Su alto valor predictivo negativo puede ser muy útil en descartar la presencia de sepsis. La especificidad de la proteína C reactiva, muchas veces no alcanza el 100% y esto se explica con las condiciones perinatales que pueden causar respuesta inflamatoria sin tener infección comprobada: fiebre materna, ruptura prolongada de membranas, distress fetal, parto laborioso, asfixia perinatal, hemorragia intraventricular y aspiración meconial.

La proteína C reactiva es en la actualidad, una de las pruebas más usadas tanto para establecer el diagnóstico de infección como para evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico.²⁵

V.9 LEUCOPOYESIS

Los leucocitos proceden de la célula madre pluripotencial primitivas de la médula ósea. Mediante estimulación hormonal específica, la médula precursora prolifera y se diferencia en los diversos tipos de leucocitos: granulocitos (que incluyen neutrofilos, esinofilos y basofilos), monocitos y linfocitos.

Al madurar estas células pueden pasar a la sangre periférica o permanecer almacenadas en la médula ósea hasta que se las necesite. La cuenta total de leucocitos se eleva en el nacimiento y en los primeros días de vida pueden verse algunas células granulocíticas inmaduras, empero después de esa edad, los

²⁵ "Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía". En línea: www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2005v4/art9.pdf

leucocitos inmaduros no circulan en sangre periférica, excepto en alguna enfermedad. En una semana la cuenta de leucocitos disminuye.

El incremento o decremento en el número total de leucocitos puede causarse por alteración en la concentración de todas las líneas celulares o en forma más común por modificación de un tipo específico de leucocitos.

V.9.1 GRANULOPOYESIS

La secuencia madurativa de la estirpe granulocitaria se inicia con el mieloblasto, que origina el promielocito y éste da origen al mielocito. Sobre el mielocito, se inician los cambios de indentación del núcleo que originan los estadios de metamielocito y segmentado sucesivamente.

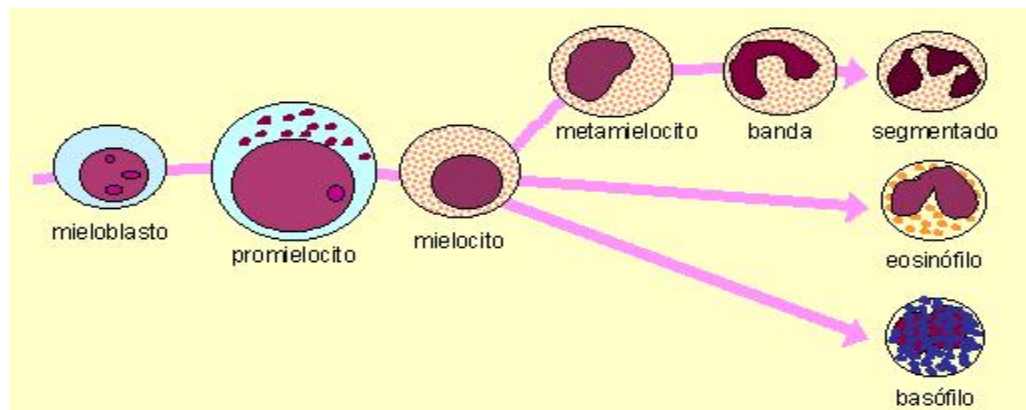


Fig. 5 Etapas de formación de la estirpe granulocítica ²⁶

Los cambios evolutivos se resumen en una reducción de la relación núcleo-citoplasma, desaparición de los nucleolos y condensación cromatínica, aparición de la granulación primaria en el promielocito y por último, aparición de la granulación secundaria o específica (neutrófila, eosinófila o basófila) a partir del mielocito.

²⁶ www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau.index.html

La medición del número total de los leucocitos, sirve de guía para evaluar la severidad de la enfermedad. El análisis diferencial puede ayudar a precisar el diagnóstico del paciente, asociado a la clínica que presente.²⁷

Cuando en la sangre se detecta que está aumentada la proporción de células precursoras de los leucocitos (baciliformes mayor a 5%) se llama desviación a izquierda, lo que generalmente indica una infección grave con aparición de juveniles, mielocitos, promielocitos y muy raramente, mieloblastos.²⁸

Circulan por la sangre periférica donde ejercen sus funciones de fagocitosis y bacteriolisis. Según el tipo de granulación específica se identifican los neutrófilos, eosinófilos y basófilos.²⁹

V.9.1.1 GRANULOCITOS SEGMENTADOS NEUTRÓFILOS

Son células redondeadas, de tamaño entre 12 y 14 μm . Su núcleo está segmentado en 2 a 5 lóbulos, unidos por unos finos puentes cromatínicos, la cromatina está condensada. El citoplasma contiene numerosos gránulos neutrófilos.

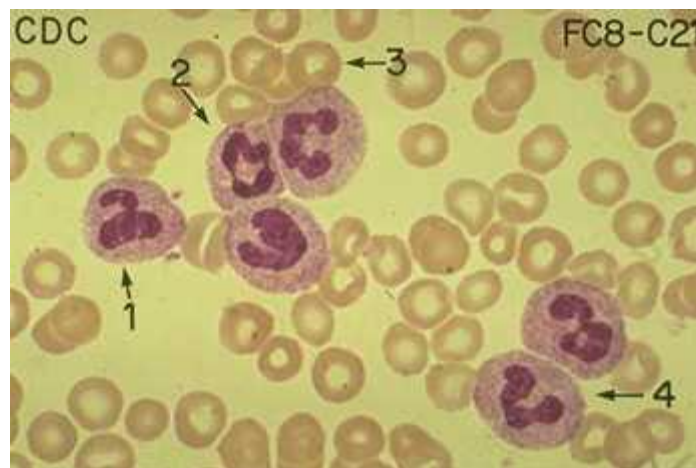


Fig. 6 Neutrófilos en sangre periférica³⁰

²⁷ En línea: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/ManualPed/InterpretHemog.html>

²⁸ En línea: <http://escuela.med.puc.cl/Pub/ManualSemiologia/hemogramatex.html>

²⁹ En línea: www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau.index/granulo_neutro/slides/html

³⁰ En línea: http://www.forobioquimico.com.ar/a_h_leucos.html

Los neutrófilos salen de la médula ósea y están en circulación 7 horas, luego pasan a los tejidos donde están 2 – 3 días, para que cumplan su función principal: la fagocitosis, para esto deben movilizarse al foco infeccioso. Se marginan en el torrente circulatorio y luego se adhieren al endotelio gracias a sustancias como la colagenasa y las moléculas de adhesión. Tras migración los neutrófilos atraviesan por diapédesis el endotelio a través de uniones entre células.

V.9.1.2. GRANULOCITOS SEGMENTADOS EOSINÓFILOS

Tienen una forma redondeada, con gránulos acidófilos que ocupan todo el citoplasma de la célula que se tiñen de color naranja con las coloraciones panópticas.

El papel biológico principal es el de modulador de la reacción anafiláctica por ser capaces de inactivar sustancias liberadas por los mastocitos y el control de la infestación por ciertos parásitos, cuyo ataque no tiene lugar por mecanismos de fagocitosis, sino por adherencia y subsiguiente citotoxicidad al segregar diversas sustancias nocivas, poseen receptores para IgE e histamina y responden a factores quimiotácticos liberados por células T, células cebadas y basófilos. Los eosinófilos se sitúan, luego de permanecer en la circulación 8 horas, en los tejidos, especialmente de fosas nasales, vías urinarias y piel.

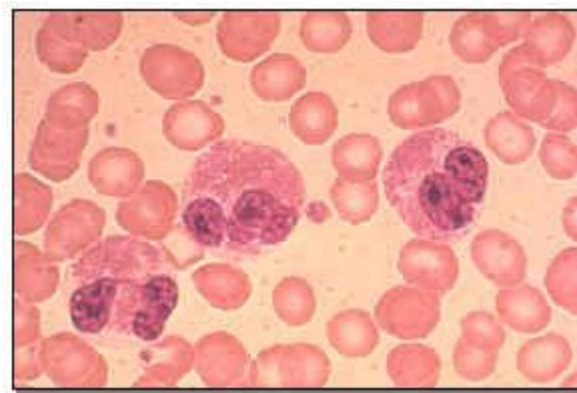


Fig. 7 Eosinófilos en sangre periférica³¹

³¹ <http://personales.mundivia.es/mgalvez/lasangre.htm>

V.9.1.3. GRANULOCITOS SEGMENTADOS BASÓFILOS

Son células redondeadas donde el núcleo, de cromatina densa, posee generalmente dos o tres lóbulos unidos por puentes cromatínicos, en ocasiones difíciles de visualizar dada la presencia de las numerosas granulaciones basófilas propias de esta célula.

La característica principal de los gránulos basófilos es su metacromasia con los colorantes azules, con los que adquiere una tonalidad rojiza, mientras que el resto de las estructuras celulares se tiñen de color azul.

Los gránulos que presentan han sido llamados BOLSAS SUICIDAS porque si se liberan en gran cantidad pueden producir un shock anafiláctico y causar la muerte de la persona. La función de los basófilos es mediar la respuesta inflamatoria, ya que posee receptores en su membrana para IgE, al adherirse provoca desgranulación celular.

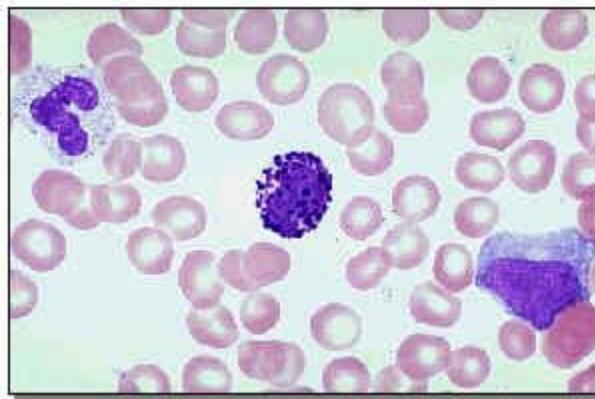


Fig. 8 Neutrofilo, basófilo, linfocito, en sangre periférica ³¹

V.10 MONOCITOS

Se forman en la médula ósea, por estimulación de la UFC-GM, los precursores son: **monoblasto, promonocito, monocito.**

Son las células de mayor tamaño en la sangre periférica. Su tamaño oscila entre 15 y 30 μm de diámetro, adquiriendo una forma irregular, cuadrangular u oval.

El núcleo, situado en posición central, es voluminoso y adopta formas abigarradas en herradura, indentado o doblado; la cromatina es densa y con aspecto como peinada en finas franjas cromatínicas, lo cual es característico de estas células. Los monocitos están desprovistos de nucleolos. El citoplasma es amplio, de color azul plumizo y contiene un número muy variable de gránulos azurófilos. Están en sangre de 4 – 10 horas, luego migran a tejido y son los macrófagos.

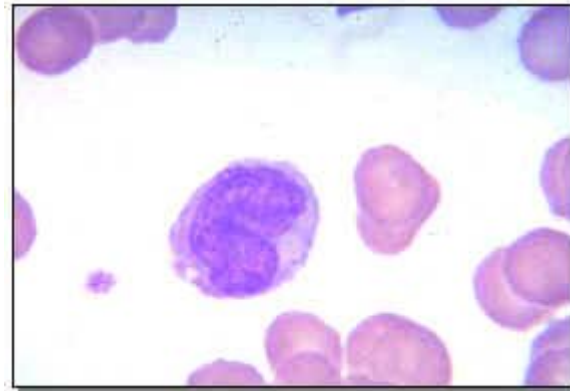


Fig. 9 Monocito en sangre periférica ³¹

V.11 MACRÓFAGOS.

Es el último estadio evolutivo de las células del sistema fagocítico mononuclear, cambia morfológicamente: crece progresivamente, su núcleo es redondo con nucleolos, pierde peroxidasa, recupera retículo endoplasmático, lisosomas y mitocondrias, por lo tanto aumenta también su metabolismo energético.

Los histiocitos adoptan su morfología de acuerdo al tejido u órgano donde se localicen. Las funciones del monocito – macrófago pueden resumirse en su capacidad de migración, fagocitosis, actividad microbicida y modulación de la respuesta inmune.³²

³² En línea: <http://www.telmeds.org/AVIM/Ahema/pics/blanca/jpg>

V.12 LINFOPOYESIS

Durante el desarrollo de los linfocitos se reconocen los estadios a partir de la STEM-cell estimulada de: **linfoblasto, prolinfocito, linfocito T y B.**

Los linfocitos son células esféricas o ligeramente ovoides con un diámetro de 8 a 12 micrones. El núcleo (azul oscuro) ocupa el 90% de la célula. El citoplasma es muy delgado y se tiñe de color azul claro formando un anillo alrededor del núcleo.

V.12.1 LINFOCITOS T

El estadio inicial en la formación del linfocito T se ha denominado **protimocito**, al ponerse en contacto con el epitelio tímico y bajo la influencia de hormonas evoluciona hacia los diferentes estadios de diferenciación. En la sangre periférica se existen cuatro tipos de linfocitos T: **supresores, colaboradores, citotóxicos, hipersensibilidad retardada.** Los linfocitos T llegan en la sangre a los órganos linfoides periféricos y bajo la influencia de un primer estímulo antigénico, dan lugar al T-inmunoblasto, que dan origen posteriormente a los linfocitos T dotados de memoria inmunológica.

V.12.2 LINFOCITOS B

Los linfocitos B constituyen la minoría del pool linfocitario circulante, ubicándose en los órganos linfáticos periféricos en las zonas B-dependientes. Los linfocitos maduros pasan de la médula ósea a la sangre periférica y se dirigen a los órganos linfáticos periféricos para ubicarse en los **folículos linfoides**. Los linfocitos B que han seguido el proceso de estimulación y transformación en el centro del folículo linfoide hasta el estadio de células no hendidas de gran tamaño, salen del centro del folículo y se sitúan en los cordones medulares, donde siguen aumentando de tamaño hasta transformarse en inmunoblastos. Estos pueden seguir el proceso de estimulación hasta las **células plasmáticas** secretoras de inmunoglobulinas, o bien regresar al estado del pequeño **linfocito B con memoria inmunológica.** ³³

³³ En línea: www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau.index./info

V.13 TROMBOPOYESIS

La serie megacariocítica-plaquetar está formada por un conjunto de células, que originadas en la médula ósea a partir de una célula progenitora común con el resto de las células mieloides (CFU-GEMM), da origen a las plaquetas de sangre periférica.

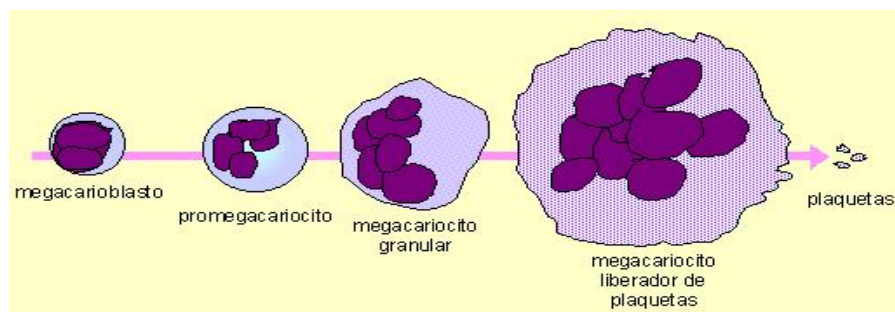


Fig. 10 Etapas de formación de las plaquetas ³³

Se distinguen cuatro estadios evolutivos: **megacarioblasto**, **promegacariocito**, **megacariocito granular** y el **megacariocito liberador de plaquetas**. El megacariocito, origina las **plaquetas** de la sangre periférica.

Las **plaquetas**, son elementos formes de la sangre de menor tamaño (de 2 a 3 um) y están desprovistos de núcleo, por lo que no se trata de verdaderas células, sino de fragmentos celulares.

En los frotis se observan con frecuencia en aglomerados, debido a su gran capacidad de agregación. Su forma fisiológica es discoide, aspecto que se modifica con facilidad por las maniobras de extensión o centrifugación.

Las alteraciones en el número de plaquetas así como en su tamaño pueden ser claves en el diagnóstico de diferentes patologías. ³⁴

³⁴ En línea: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol19_3_00/ibi10300.htm

³⁴ En línea: www.hca.es/html/websdepartam/boletines%20bioquímica/BOLET%CON20PCT.pdf

V.14 CARACTERÍSTICAS DE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

Debido a los niveles elevados en muchas reacciones inflamatorias la PCR es considerado como un reactante de fase aguda, similares otras proteínas séricas de este grupo, tales como ceruloplasmina, haptoglobina y seromucoide. Es una alfa globulina, sintetizada por el hígado por el estímulo de la interleuquina-6, aparece en sangre periférica entre 4 - 6 horas después del inicio de una infección bacteriana.³⁵

Participa en la respuesta inmune formando complejos PCR - ligandos con la pared de la célula dañada, los que activan al complemento, se unen a las células fagocíticas y amplifican la respuesta inmune.

Los investigadores *Tillet y Francis* observaron que los sueros de pacientes con una enfermedad febril aguda, reaccionaban con un polisacárido (fracción C) extraído de la pared celular del *Streptococcus pneumoniae*. El factor sérico responsable de esta reacción fue denominado primero precipitina C y luego fue designado proteína C reactiva (PCR).

La PCR está compuesta por 5 unidades simples con un peso molecular de 23.000 Daltons, unidas en forma no covalente y asociadas como un pentámero cíclico con un peso molecular de 110.000 - 114.000 Daltons. La reacción de la PCR con otras sustancias es calcio dependiente. La especificidad de unión de la PCR está dirigida hacia la fosforilcolina y los fosfátidos de colina, hacia ciertos polianiones como ácido desoxirribonucleico, heparina, hacia policationes como histona, protamina y hacia hidratos de carbono.

Se ha hallado que la PCR se encuentra presente en el suero de pacientes con diferentes enfermedades como la fase aguda de artritis reumatoidea, infarto de miocardio, tumores malignos, abscesos abdominales, peritonitis e inflamación del conducto biliar.³⁶

³⁵ Test rápido para la determinación cualitativa y semicuantitativa en suero de la proteína C reactiva por aglutinación de partículas de látex en porta. QCA.

³⁶ www.eisenberg.hpg.com.br/inmunol10.htm

VI. MARCO CONCEPTUAL

APGAR. (Índice). Sistema de puntuación que permite valorar la normalidad o el grado de depresión del recién nacido, basado sobre la apreciación del ritmo cardiaco, respiración, tono muscular, respuesta a los estímulos y color de la piel.

Bacteria. Microorganismo unicelular que se clasifica en el reino procariota. Carece de membrana nuclear, posee un solo cromosoma, su citoplasma carece de organelos. Se multiplica por división binaria y puede formar agrupaciones características. Algunas forman endoesporas, otras artrosporas o exosporas. Algunas son patógenas para el hombre (estafilococos, salmoneras, clostridios) y otras intervienen en diversos ciclos biológicos (p.e. ciclo del nitrógeno).

Corioamnionitis: Infección de las membranas placentarias y del líquido amniótico. Es mucho más común en los partos prematuros. La corioamnionitis puede causar bacteriemia (infección en la sangre) en la madre y provocar un parto prematuro y una grave infección en el neonato. También se denomina infección intra-amniótica y amnionitis. Los organismos responsables de la corioamnionitis son los que se encuentran en la vagina, ésta se puede desarrollar cuando se produce una ruptura de las membranas (bolsa de líquido amniótico) durante un período largo. Esto permite el ingreso de microorganismos vaginales al útero.

Infección. Implantación y desarrollo en el organismo de seres vivos patógenos, acción morbosa de éstos y reacción orgánica consecutiva.

Letargo. Estado patológico de sueño profundo y prolongado.

Meconio: Es una sustancia que se acumula en el intestino fetal y que va a formar las primeras heces del bebé.

Neonato. Feto viable que sale del claustro materno y no cumple con más de 4 meses.

Ruptura prematura de membranas (RPM). Es lo que ocurre antes de que inicie el trabajo de parto, antes de las 38 semanas de gestación, siendo ésta una causa importante de mortalidad materna y perinatal, generalmente espontánea y de razones desconocidas. (Las causas clínicas asociadas como: los desgarros, cirugías previas sobre el cerviz, incompetencia itmoicervical, embarazo gemelar, el polihidramnios, la hemorragia anteparto y embarazos con dispositivos intrauterinos y las condiciones predisponentes como son: hábitos de fumar, relaciones sexuales en los 7 días previos a la ruptura, especialmente cuando existe corioamnionitis y otras como peso materno, paridad, tactos vaginales, colocación de amnioscopio, catéteres para registrar la presión intrauterina, sondas para iniciar el trabajo de parto, con frecuencia producen una amniotomía accidental o involuntaria.

Sepsis. Infección consecutiva al parto o como complicación de éste, debida a la absorción de material séptico procedente del aparato genital, útero especialmente.

Sufrimiento fetal agudo: Cuadro que se presenta característicamente durante el parto en forma relativamente rápida, clásicamente se lo define como una alteración metabólica producida como consecuencia de una disminución de los intercambios que normalmente ocurren entre madre e hijo, de instalación relativamente brusca y que altera el metabolismo fetal normal, pudiendo ocasionar alteraciones irreparables en los tejidos o incluso la muerte del hijo.

Taquipnea transitoria del recién nacido: Enfermedad benigna de los recién nacidos de término o cercanos al término, quienes presentan dificultades respiratoria desde el momento del nacimiento, que se resuelve generalmente en 48-72 horas pudiendo extenderse hasta 1 semana. Entre los factores de riesgo: parto por cesárea, sexo masculino. APGAR<7 al minuto, sedación materna, trabajo de parto prolongado, macrosomía, distress respiratorio leve a moderado caracterizado fundamentalmente por polipnea (FR>80) en un recién nacido de 36-37 semanas. Puede haber aleteo nasal, quejido, retracción subcostal y diversos grados de cianosis.³⁷

³⁷ Diccionario Inglés-Español de Términos Médicos y Dentales. English-Spanish Dictionary of Medical and Dental Terms Autor: Humberto A. Pujals. 1a ed., 2005; 553 páginas

VII. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Escala	Indicador	Instrumento	Tipo de variable.
Sepsis neonatal	Infección que afecta al grupo de recién nacidos de bajo peso y prematuros.	Nominal	Porcentaje	Examen de laboratorio	Cualitativa
Parámetros combinados de laboratorio (leucograma, proteína C reactiva)	Son técnicas combinadas para confirmar la sospecha de sepsis	Nominal	Porcentaje Numeral	Examen de laboratorio.	Cuantitativa
Sensibilidad	Es la mínima proporción detectable de una muestra	Nominal	Porcentaje	Tabla de contingencia	Cuantitativa
Especificidad	Es la técnica que mide la probabilidad de un animal sano sea detectado.	Nominal	Porcentaje	Tabla de contingencia	Cuantitativa
Antecedentes perinatales.	Hechos que se desarrollaron durante el embarazo.	Nominal	Numeral	Historia clínica	Cuantitativa
Valor predictivo negativo	Probabilidad que tiene una persona de No tener infección, cuando el resultado es no reactivo	Nominal	Porcentaje	Tabla de contingencia	Cuantitativa
Valor predictivo positivo	Probabilidad que tiene una persona de tener infección, cuando el resultado es reactivo.	Nominal	Porcentaje	Tabla de contingencia	Cuantitativa

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es una enfermedad multisistémica y fulminante, cuyos síntomas son muy inespecíficos.

En la actualidad no existen pruebas de laboratorio de rutina que tengan suficiente valor predictivo para confirmar o descartar sepsis.

Así surge nuestra pregunta de investigación.

VIII.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las pruebas de laboratorio que detectan sepsis neonatal?

IX. DISEÑO METODOLÓGICO

IX.1 TIPO DE ESTUDIO

El trabajo realizado es de tipo descriptivo experimental.

IX.2 DESCRIPCIÓN DEL AMBIENTE DE TRABAJO

El estudio es realizado en el Hospital Materno Infantil Los Andes, institución pública que es dependiente del Ministerio de Salud, ubicado en la calle Arturo Valle esquina Balboa s/n Zona Los Andes – Río Seco, en la ciudad de El Alto. Dicho Hospital cuenta con diferentes unidades: Emergencias, Pre - partos, Cirugía, Salas de Ginecología, Pediatría, Neonatología.

El procesamiento de las muestras se lleva a cabo en el Laboratorio de Análisis Clínicos con el que cuenta el Hospital, donde se procede con el análisis respectivo de todos los parámetros ya citados.

IX.3. POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población en estudio está constituida por recién nacidos hasta los 28 días, que nacieron en el Hospital Materno Infantil Los Andes, los cuáles ingresaron a la Unidad de Neonatología con diagnóstico presuntivo de sospecha de sepsis neonatal, registrándose 43 neonatos, durante el primer semestre del año 2004.

IX.3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

IX.3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos hasta los 28 días, de ambos sexos.
- Neonatos con temperatura axilar menor a 36°C.
- Neonatos con temperatura axilar mayor a 37.5°C.
- Neonatos con una frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos/minuto.
- Neonatos con una frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones/minuto.
- Neonatos con: letargia, distensión abdominal, rechazo al alimento, quejido audible.
- Recién nacidos cuyas madres presentaron como factor de riesgo: ruptura prematura de membranas mayor a 10 horas.
- Recién nacidos cuyas madres presentaron como factor de riesgo: líquido amniótico fétido o purulento.

IX.3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Neonatos con más de 28 días de vida.
- Recién nacidos sin antecedentes maternos de infección en el último trimestre de gestación.
- Pacientes con leucopenia y neutrofilia no atribuibles a un proceso séptico.
- Neonatos que no nacieron en el Hospital Materno Infantil Los Andes.

IX.3.1.3. ALTERACIÓN EN EL LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS Y PROTEÍNA C REACTIVA.

Se considerarán valores alterados cuando exista una alteración en el rango de valores del:

- Recuento de leucocitos: 9000 /mm³ - 27000 /mm³
- Recuento de neutrofilos relativos : 51 % - 71 %
- Recuento de neutrofilos absolutos : 4590 /mm³ - 19170 /mm³ ⁽³⁸⁾
- Recuento de plaquetas: 150000 – 450000 /mm³
- Proteína C reactiva: Positiva en la reacción cualitativa y una cuantificación mayor o igual a 0.8 mg/dl.

IX.4 MATERIAL

IX.4.1 MATERIAL PARA LA TOMA DE MUESTRA.

- Jeringas de 1 ml, agujas N°21G.
- Torundas de algodón, empapadas en alcohol al 70%.
- Ligadura.
- Viales con 10 ul de anticoagulante EDTA-K₃.
- Tubos de hemólisis con su respectiva tapa.
- Gradilla para tubos de hemólisis.

³⁸ Valores de referencia del Instituto de Biología de la altura. 2003

IX.4.2 MATERIAL PARA EL RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS.

- Pipeta de Thoma para el recuento de glóbulos blancos.
- Ligadura con boquilla especial.
- Torundas de algodón.
- Cámara de Neubauer de retículo brillante. Precicolor. Germany.

IX.4.3 MATERIAL PARA REALIZAR EL RECUENTO DIFERENCIAL.

- Portaobjetos limpios, desengrasados y sin rayaduras.
- Extensor de frotis.
- Cubetas para colorantes.
- Soporte de placas de frotis.
- Contador de células blancas.

IX.4.4 MATERIAL PARA EL RECUENTO DE PLAQUETAS.

- Tubos de hemólisis.
- Micropipeta de 20 ul.
- Puntas de micropipeta.
- Pipetas de 0.1 ml, 1ml.
- Cronómetro.
- Cámara húmeda.

IX.4.5 MATERIAL PARA LA DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA.

- Placa de vidrio dividido en 6 cuadrantes.
- Micropipeta de 50 ul.
- Puntas de micropipeta.
- Tubos de hemólisis.

IX.5 EQUIPOS.

- Centrifugadora. Marca: PRESVAC. Indústria Argentina. Serie: 449
- Microscópio. Marca: OLYMPUS. JAPAN. Modelo CH2.
- Rotador eléctrico. Marca: ORBITAL SHAKER Ltda. VRN 200. Serie: 313889
- Contador células blancas. Marca: DC COUNTER DBC – 8E. Microprocessor. Serie: 415229

IX.6 REACTIVOS.

- Reactivo de Turk al 3%
- Reactivo de tinción panóptico rápido. Para el recuento de la fórmula leucocitaria. Química clínica aplicada. QCA. Lote: M38365. Que contiene:
 - Reactivo 1: Solución de metanol (hexametil-p-roanilina).
 - Reactivo 2: Solución acuosa tamponada de xanteno.
 - Reactivo 3: Solución acuosa tamponada de tiazina.
- Reactivo de oxalato de amonio, para el recuento de plaquetas. BIOPACK Lab. Argentina. Lote: 12510537.
- Reactivo para la determinación de la proteína C reactiva: partículas de látex sensibilizadas con gamma globulina antiPCR, con pH 8.8 +/- 0.5, con sensibilidad una del 0.8 mg/dl., que incluye:
 1. SUERO PCR CONTROL POSITIVO: Suero estabilizado humano que contiene más de 0.8 mg/dl de proteína C reactiva.
 2. SUERO PCR CONTROL NEGATIVO: EL suero estabilizado humano es no reactivo con el reactivo de la prueba.
 3. Glicina buffer: pH 8.2 +/- 0.1: que contiene 0.1M de glicina y 0.15M de NaCl.

IX.7 MÉTODOS

IX.7.1 RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS

* Para realizar el leucograma y el recuento de plaquetas: se procede a la toma de muestra de sangre venosa:

- En un vial: 10 ul de anticoagulante EDTA-K₃ para 0.5 ml de sangre.

* Para la determinación de la proteína C reactiva:

- En un tubo de hemólisis sin anticoagulante: 0.5 ml de sangre venosa.

IX.7.2 PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

* **Reactivo de Turk al 3% para el recuento de glóbulos blancos**

- Ácido acético glacial 3 ml
- Azul de metileno 1 – 2 gotas
- Agua destilada c.s.p. 100 ml

IX.8 FUNDAMENTO Y TÉCNICAS

IX.8.1. RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS.

IX.8.1.1. FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA.

Para realizar el recuento de glóbulos blancos utilizamos el líquido de dilución que es el reactivo de Turk que cumple la función de destruir a los eritrocitos, dejar intactos a los glóbulos blancos. La solución hipotónica del ácido sirve para destruir a los glóbulos rojos y el azul de metileno permite observar mejor los glóbulos blancos.

IX.8.1.2. PROCEDIMIENTO

Cargar la pipeta de Thoma aspirando la muestra al enrase de la pipeta marcada hasta 0.5, limpiar el excedente. Se aspira la solución de Turk hasta el enrase de 11, se mezcla por rotación por 3 minutos, para que se lleve a cabo la reacción, desechar las tres primeras gotas y proceder al cargado de la cámara de Newbauer, realizar el recuento en microscopio, luego del recuento, el resultado se multiplica por el factor 50, para obtener el valor de leucocito/mm³.

IX.8.2. RECUENTO DIFERENCIAL.

IX.8.2.1. FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA.

Para realizar un buen recuento diferencial es necesario realizar un buen frotis. Estas soluciones cumplen diferentes funciones así: el alcohol metílico se encarga de fijar el extendido al portaobjetos, la eosina que es un colorante ácido se ioniza dando el catión hidrógeno y un anión coloreado (son colorantes aniónicos) y se combinan para teñir constituyentes básicos del citoplasma.

El azul de metileno es un colorante básico que se ioniza dando un catión coloreado (son colorantes cationicos) que se combinan tiñendo los componentes del citoplasma. Este azul de metileno se oxida a metiltionina conocido como compuestos azules, es por eso que los componentes del citoplasma que se tiñen son este se denomina azurofilas. Estos colorantes básicos tienen afinidad con los grupos ácidos de los ácidos nucleicos, con el ácido fosfórico especialmente, así también con el núcleo, nucleolo, citoplasma con ribosomas.

IX.8.2.2. PROCEDIMIENTO.

Consiste en colocar el portaobjetos en posición vertical, en pocillos que contengan los siguientes reactivos y sumergirlos en el tiempo descrito:

- a) Reactivo 1: Solución de metanol (hexametil-p-roanilina) por 7 segundos.
- b) Reactivo 2: Solución acuosa tamponada de xanteno por 12 segundos.
- c) Reactivo 3: Solución acuosa tamponada de tiazina por 7 segundos

En el microscopio se visualiza la extensión con el objetivo de inmersión 100X, utilizando aceite de inmersión, se empieza el recuento del extremo terminal del frotis, para evitar contar dos veces la misma área se debe seguir un recorrido en forma de greca o festoneado. Se va contando los distintos tipos de leucocitos y se clasifican morfológicamente en un registrador celular, se hace el recuento de 100 células.

IX.8.3. RECUENTO DE PLAQUETAS.

IX.8.3.1. FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA

La plaqueta en sus gránulos densos tiene calcio cuando reacciona con el oxalato forma un precipitado de color blanco cristalino y esto demuestra que la plaqueta sigue viva porque esta liberando de sus gránulos: calcio.

IX.8.3.2. PROCEDIMIENTO.

El método directo o en cámara, donde diluimos la muestra 1:200 con la solución diluyente, mezclamos y dejamos reposar a temperatura ambiente por 10 minutos, luego de este tiempo debemos cargar la cámara de Newbauer por capilaridad y dejar en reposo por 15 minutos en cámara húmeda.

Contamos las plaquetas en el retículo para eritrocitos: contar 5 cuadrantes y multiplicar por 1000 para obtener el valor de número de plaquetas/mm³.

IX.8.4. DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA.

IX.8.4.1. FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA

Cuando la acción del anticuerpo está dirigida a antígenos que estén en la superficie de células o hacen parte de membranas de microorganismos se produce la reacción antígeno/anticuerpo como consecuencia directa de la fijación de anticuerpos aglutinantes sobre la célula.

IX.8.4.2 PROCEDIMIENTO:

**** PRUEBA CUALITATIVA:***

1. Colocar los reactivos y muestras a temperatura ambiente.
2. Colocar 50ul del control positivo en el campo 1 de la reacción. y 50ul del control negativo en campo 2 de la reacción.
Los campos restantes se usan para las muestras de la prueba. Usando la micropipeta de 50 ul, se coloca 50 ul de la muestra a determinar en el campo sucesivo.
3. Agregar suavemente 50 ul del reactivo PCR látex a las muestras.
4. Mezcle la placa tres minutos en rotador y lea inmediatamente bajo la luz directa.

**** PRUEBA SEMI-CUANTITATIVA.***

1. Preparar las siguientes diluciones: 1:1 1:2 1:4 1:8 1:16 1:32.

2. Diluir la muestra según el factor de la dilución, en cada tubo de la prueba, con la glicina buffer salino diluida. NOTA: la solución salina tiene que ser diluida con agua destilada antes del uso.

3. Colocar 50 ul del control positivo y el control negativo en la placa de vidrio.

4. Colocar 50 ul de cada dilución en los campos sucesivos de la placa para la reacción.

5. Mezclar el reactivo PCR - latex y agregar 50ul a cada campo de la placa.

6. Llevar a rotador la diapositiva durante tres minutos y leer inmediatamente bajo la luz directa.

7. El título del suero es el recíproco de la dilución más alta que exhibe una reacción positiva multiplicada por la concentración del control positivo.

Cálculo de la concentración de proteína C reactiva en muestra de paciente:

mg/dl de suero = Concentración del control positivo X recíproco de la última dilución que muestre positividad

Resultado negativo: Una reacción negativa se indica por una suspensión uniforme sin la aglutinación como el observado con el PCR control negativo.

Resultado positivo: Una reacción positiva se indica por cualquier aglutinación notable en la mezcla de la reacción. La reacción de la muestra debe compararse al PCR control positivo.

La proteína C reactiva en los personas saludables tiene aproximadamente una concentración de 0.02 –1.35 mg/dl.

IX.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se incluyó un grupo control, que comprendía a 20 neonatos que no tenían relación con ningún tipo de infecciones.

Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, se utilizó la tabla de contingencia:

	Individuos	Individuos	
Prueba	Infectados	Normales	Total
Positiva	a	b	a + b
Negativa	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	

Donde los diferentes valores se obtienen:

- Sensibilidad = $a / a + c \times 100$
- Especificidad = $d / b + d \times 100$
- Valor Predictivo Positivo = $a / a + b \times 100$
- Valor Predictivo Negativo = $d / c + d \times 100$

Los datos procesados de cada uno de los parámetros a evaluar se detallan en ANEXOS.

X. RESULTADOS.

En el estudio realizado se procesaron 43 muestras sanguíneas, obtenidas de neonatos con sospecha clínica de sepsis de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos obtenidos en base al porcentaje de sensibilidad y especificidad de las pruebas, muestran que en el recuento de leucocitos, el parámetro más representativo son las leucopenias (recuentos menores de 9000 /mm³ de glóbulos blancos), que presentaron un porcentaje de sensibilidad de 56% y porcentaje de especificidad de 75% *(Tabla N°1) (Gráfico N°1)*.

En el recuento de neutrofilos, se encontró como parámetro más representativo la neutrofilia relativa (> 71%) que alcanzó un porcentaje de sensibilidad de 53.48% y un porcentaje de especificidad de 95% *(Tabla N°3), (Gráfico N°3)*, es necesario mencionar que la neutropenia absoluta alcanzó un porcentaje de sensibilidad de 20.9% y un porcentaje de especificidad de 50% *(Tabla N°2), (Gráfico N°2)*.

En nuestro estudio consideramos que en el recuento de plaquetas, el parámetro más representativo fue la trombocitopenia valores por debajo de 150000/mm³, y obtuvimos un porcentaje de sensibilidad de 74.41% y un porcentaje de especificidad de 95% *(Tabla N°4) (Gráfico N°4)*.

La proteína c reactiva, según nuestra investigación alcanzó un porcentaje de sensibilidad del 58.14 % y alta especificidad 75%. *(Tabla N°5), (Gráfico N°5)*.

El porcentaje obtenido de reacciones positivas, para la proteína C reactiva, fue del 58.14%, presentándose en 25 pacientes de los 43 tomados en cuenta. *(Tabla N° 6), (Gráfico N° 6)*.

Al cuantificar las reacciones positivas de la proteína C reactiva obtuvimos un valor promedio de 6.4 mg/dl. *(Tabla N°7), (Gráfico N°7).*

Como el principal factor de riesgo perinatal, se encontró que la ruptura prematura de membranas mayor a 12 horas se presentó en 20 pacientes, que corresponden a un 46.51%, *(Tabla N°8 – Gráfico N°8),*

El porcentaje de valores predictivos positivos para las pruebas de laboratorio fueron: en el recuento de leucocitos las leucopenias con 82.70%; en el recuento de diferencial de neutrófilos: la neutrofilia relativa con un porcentaje de valor predictivo positivo de 95.8%; en el recuento de plaquetas: una trombocitopenia con un porcentaje de valor predictivo positivo de la prueba de 94.11% y la proteína C reactiva con un porcentaje de valor predictivo positivo de 83%. (Tabla N°9), (Gráfico N°9).

Tabla N°1. Porcentaje de sensibilidad y especificidad, del recuento de leucocitos, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %
Recuento de leucocitos * Leucopenia < 9000/ mm ³	56 %	75 %
Recuento de leucocitos * Leucocitosis > 27000/ mm ³	4.6 %	85 %

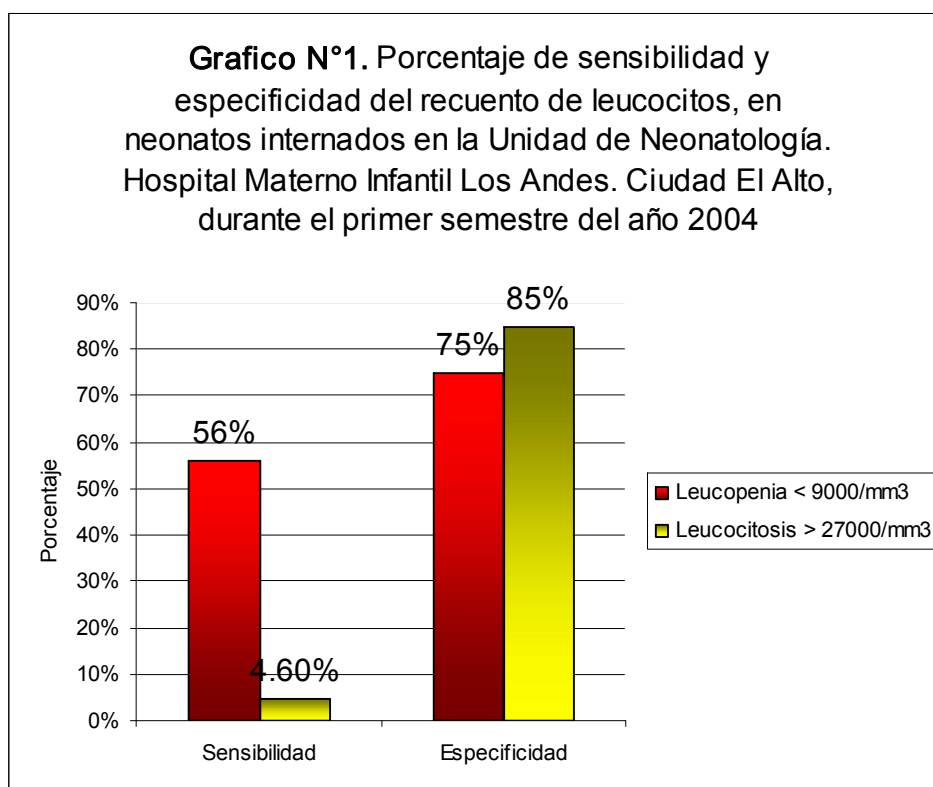


Tabla N°2. Porcentaje de sensibilidad y especificidad en el recuento diferencial de neutrófilos: neutropenia absoluta y relativa, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %
Recuento diferencial de neutrófilos Neutropenia absoluta < 4590/ mm ³	20.9 %	35 %
Recuento diferencial de neutrófilos Neutropenia relativa < 51%	11.63 %	50 %

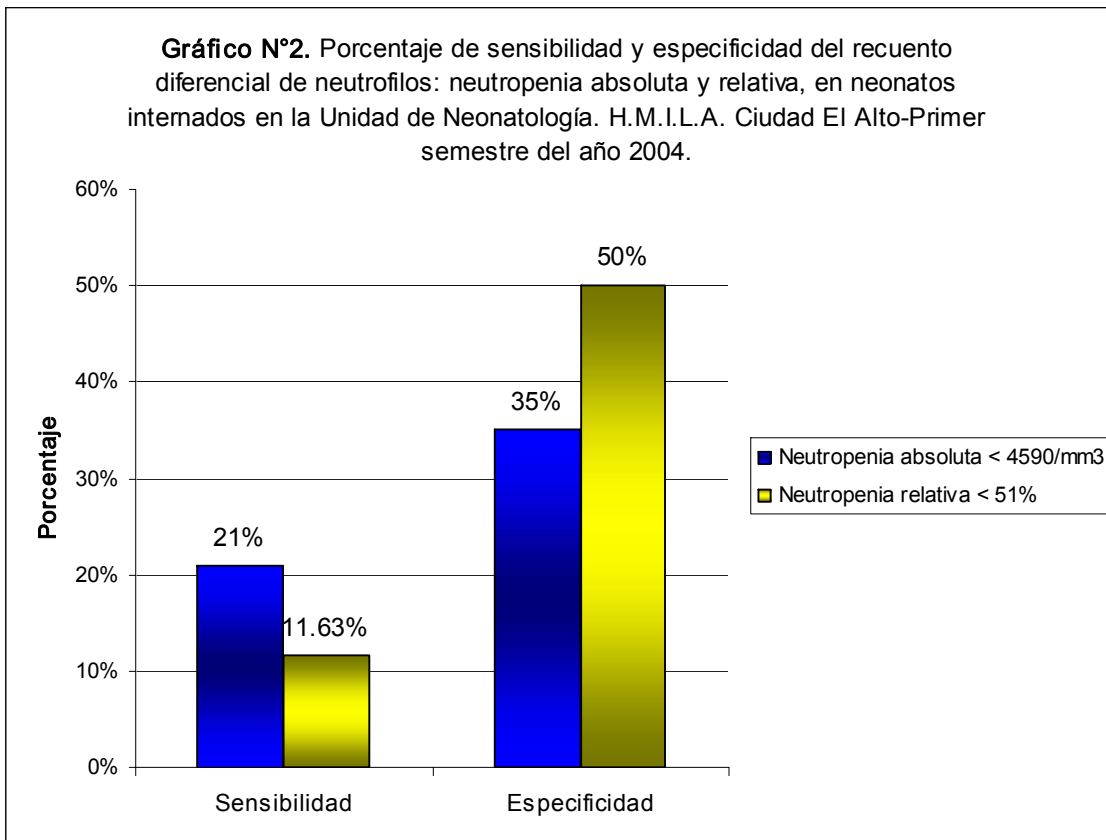


Tabla N°3. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de neutrofilos: neutrofilia absoluta y relativa, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %
Recuento diferencial de neutrofilos Neutrofilia absoluta > 19170/ mm ³	4.6%	100 %
Recuento diferencial de neutrofilos Neutrofilia relativa > 71%	53.48%	95 %

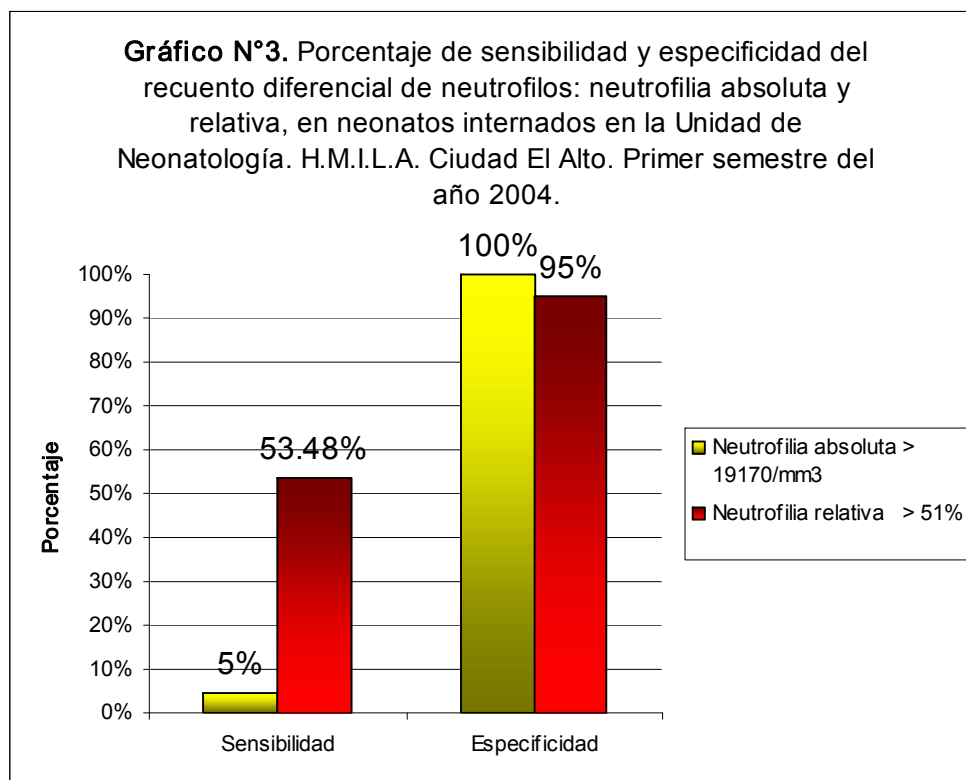


Tabla N°4. Porcentaje de sensibilidad y especificidad del recuento de plaquetas: trombocitopenias, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %
Recuento de plaquetas Trombocitopenia < 150000 /mm ³	37.20 %	95 %

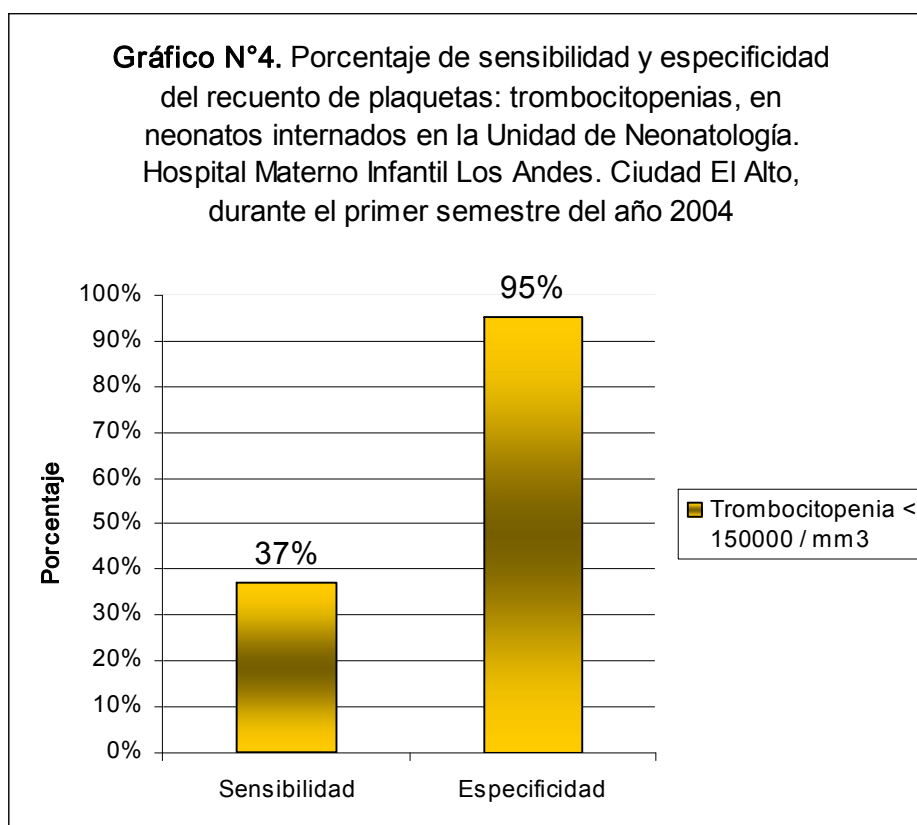


Tabla N°5. Porcentaje de sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %
Proteína C reactiva	58.14 %	75 %

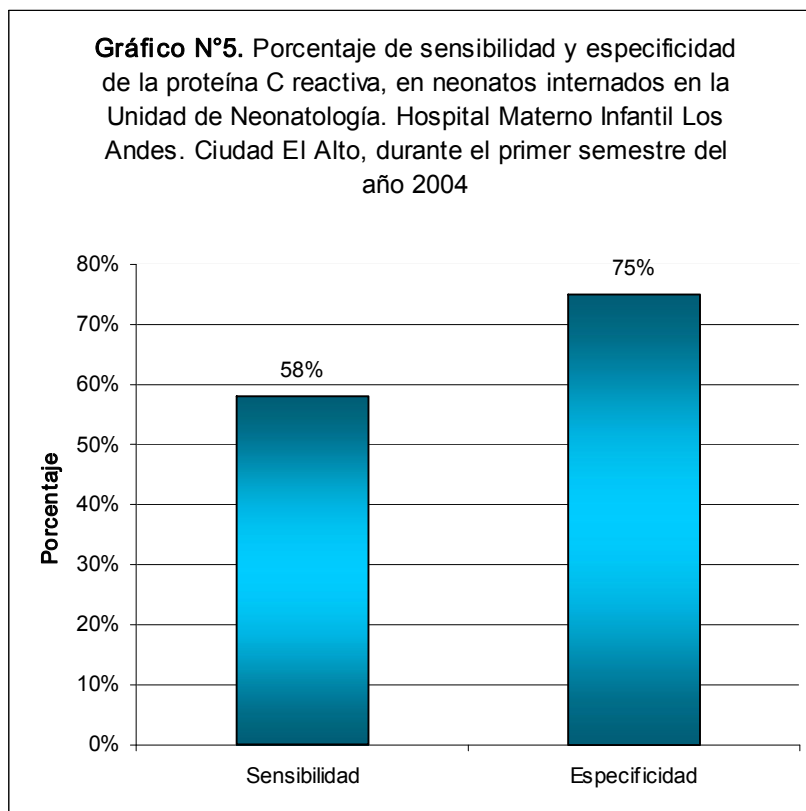


Tabla N° 6. Porcentaje de reacciones positivas y negativas de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Reacciones	Frecuencia	Porcentaje
Positiva	25	58.14%
Negativa	18	41.86%
Total	43	100%

Grafico N°6 Porcentaje de reacciones positivas y negativas de la proteína C reactiva, en neonatos internados en la unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

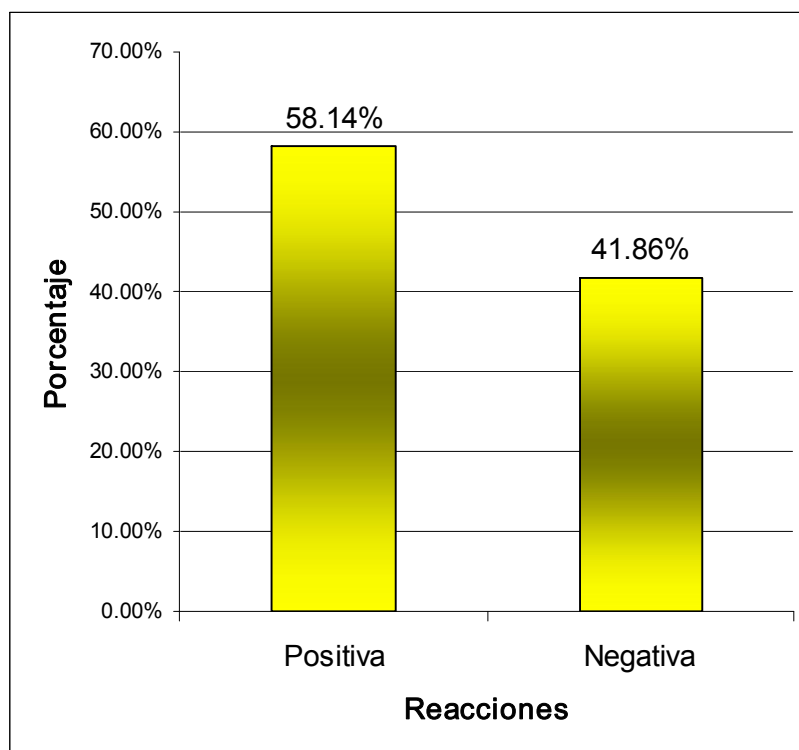


Tabla N°7. Frecuencia de cuantificación de la proteína C reactiva, en las reacciones positivas de los neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Dilución	Concentración	Frecuencia	Porcentaje
1/1	0.8	3	12%
1/2	1.6	3	12%
1/4	3.2	5	20%
1/8	6.4	11	44%
1/16	12.8	1	4%
1/32	25.6	2	8%
Total	Total	25	100%

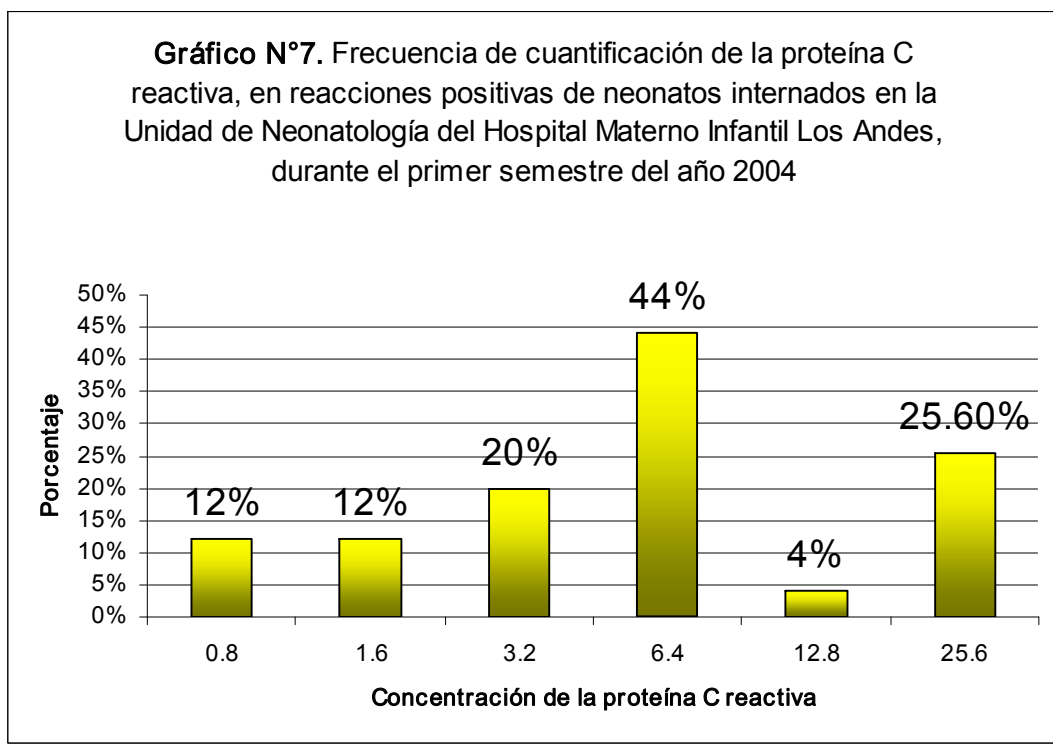


Tabla N° 8. Porcentaje de factores de riesgo perinatales, en mujeres en trabajo de parto. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Factores de riesgo perinatales	Frecuencia	Porcentaje
Ruptura prematura de membranas > 12 horas sin cesárea	20	46.51%
Ruptura prematura de membranas > 12 horas con cesárea	10	23.26%
Membranas integra sin cesárea	4	9.30%
Corioamnionitis	9	20.93%
TOTAL	43	100%

Grafico N°8 Porcentaje de factores de riesgo perinatales, en mujeres en trabajo de parto. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

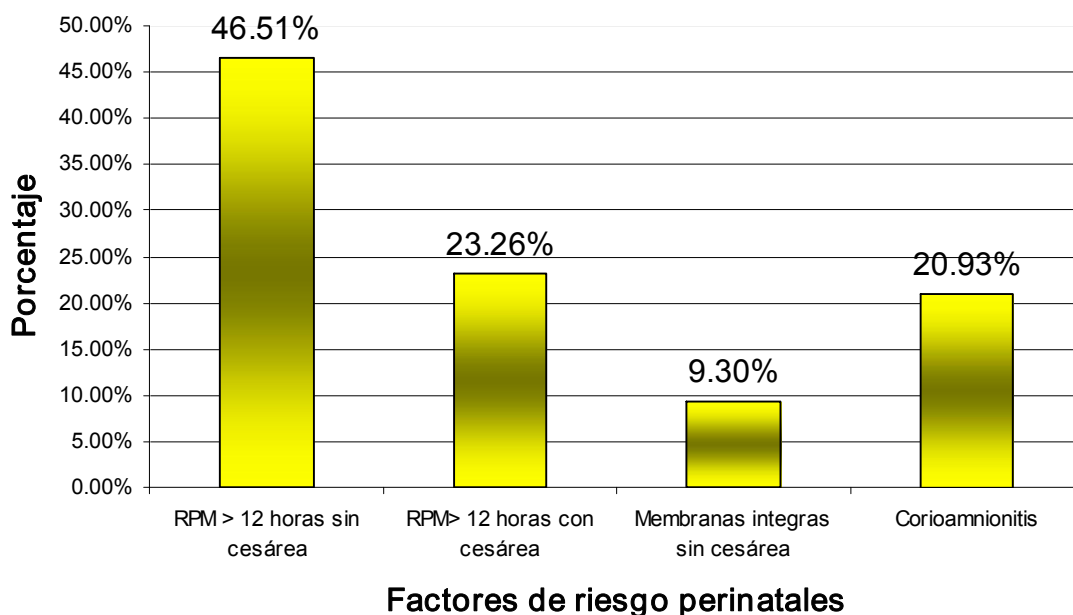
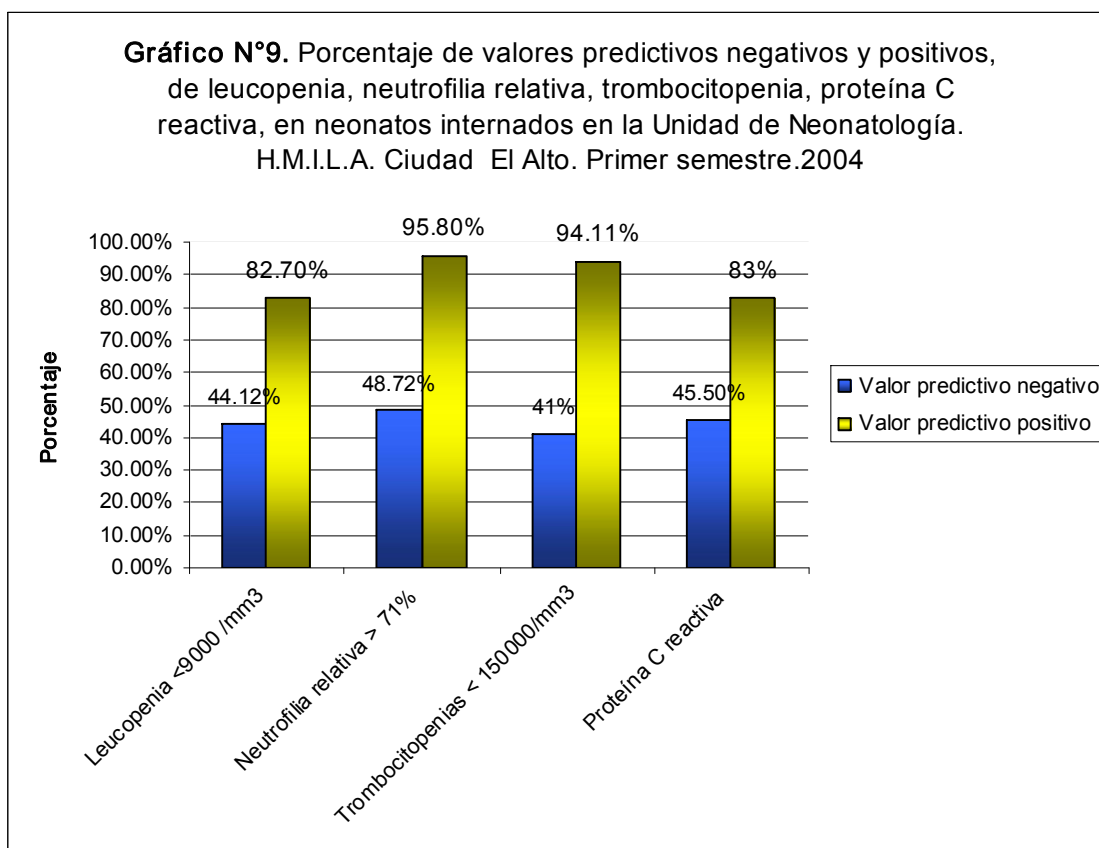


Tabla Nº 9. Porcentaje de valores predictivos positivos y negativos de leucopenia, neutrofilia relativa, trombocitopenias, proteína C reactiva, en neonatos internados en la Unidad de Neonatología. Hospital Materno Infantil Los Andes. Ciudad El Alto, durante el primer semestre del año 2004.

Variables	Valor predictivo negativo %	Valor predictivo positivo %
Recuento de leucocitos: Leucopenia < 9000/mm ³	44.12 %	82.7 %
Recuento diferencial de neutrofilos: Neutrofilia relativa > 71%	48.72 %	95.8 %
Recuento de plaquetas: Trombocitopenias < 150000/mm ³	41 %	94.11%
Proteína C reactiva	45.5 %	83%



XI. DISCUSIÓN

Con respecto a la clínica de la sepsis, es difícil y los síntomas y signos pueden ser sutiles e inespecíficos, la decisión de antibioticoterapia, aislamiento y otras medidas generales deben ser hechas sobre bases clínica y de laboratorio de allí la importancia de los parámetros de laboratorio estudiados en este trabajo, ya que durante décadas se han utilizado combinación de parámetros de laboratorio que nos orienten hacia el diagnóstico de sepsis neonatal.

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se requieren exámenes complementarios que tengan una alta sensibilidad. Tal es el caso, en nuestro estudio de las leucopenias con un porcentaje de sensibilidad de 56%, es decir que de cada 100 neonatos con sospecha clínica de sepsis, positivos a la prueba, 56 de ellos tendrán sepsis comprobada, si bien este valor no es muy alto, este es compensado por el valor predictivo positivo de la prueba que es de 82.7% que nos indica que un paciente positivo a la prueba tiene todas las probabilidades de cursar con una sepsis, mereciendo ser estudiado con mayor detenimiento. Una especificidad del 75% nos indica que de cada 100 neonatos con sospecha clínica de sepsis negativos a la prueba, 75 de ellos no tendrán sepsis comprobada, esto convierte a este método en una forma de pesquisa para descartar la presencia de sepsis en neonatos.

Los resultados obtenidos a pesar que no tienen valores muy altos, pero son muy buenos a diferencia de los resultados obtenidos en el trabajo realizado por la *Dra. Sánchez* en el Hospital Antonio María Pineda, que encontró una sensibilidad a la leucopenia de solo el 15.6%.

El porcentaje de sensibilidad de la neutrofilia relativa no es muy alto, pero de igual manera es compensado por el valor predictivo positivo que es del 95.8%. En el estudio realizado por la *Dra. Sánchez*, con respecto a una neutropenia absoluta reportó una sensibilidad del 15.6 %, el valor que nosotros hallamos en la determinación de la neutropenia absoluta es más alto del 20.9%.

Se consideró además el recuento de plaquetas, ya que en otros estudios realizados se manifiesta que una trombocitopenia es un signo frecuente y casi constante de sepsis neonatal, con valores de sensibilidad y especificidad del 81.3% y 58.3% respectivamente, otros autores señalan una sensibilidad del 12% y especificidad del 92%, en nuestro estudio el porcentaje de sensibilidad de la trombocitopenia 74.41% y especificidad del 95%, demostrando de esta manera una relación significativa con los otros resultados.

La proteína C reactiva es un parámetro que guía hacia una infección, pero se la detecta muchas veces luego de las 4-6 horas luego del estímulo. Por esta razón no encontramos reacciones positivas en el 100% de los casos, ya que las muestras fueron tomadas a las 2 horas del nacimiento. El porcentaje obtenido de reacciones positivas fue del 58.14%.

Considerada la proteína C reactiva como la más significativa, según nuestra investigación presenta un porcentaje de sensibilidad del 58.14 % y alta especificidad 75%. Al analizar estos datos, encontramos variaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad, en relación a otros estudios realizados. Pero este porcentaje bajo de sensibilidad se compensa, al igual que los demás con el dato del valor predictivo positivo que es de 83%. La causa probable para una baja sensibilidad puede deberse a que la proteína C reactiva no solo esta elevada en casos de infección sino también en casos de inflamación.

Como el principal factor de riesgo perinatal, se encontró que la ruptura prematura de membranas mayor a 12 horas se presento en 20 pacientes, que corresponden a un 46.51%, es necesario mencionar que no existía referencia de tratamiento con antibióticos a la madre cuando la ruptura fue de más de 10 horas. Este porcentaje es alto en comparación a valores informados por otros autores que alcanzan solo un porcentaje de ruptura prematura de membranas de 22.6%.

Diversos resultados muestran que cuando se tiene el cuadro clínico de sospecha de sepsis y están presentes algunos elementos clínicos como la ruptura prematura de membranas mayor a 12 horas tiene una incidencia de sepsis comprobada del 1%, ya que la ruptura prematura de membranas es una complicación frecuente y a su mayor evolución es un determinante de riesgo de infección, es por esta razón que debemos tomar en cuenta los factores de riesgo perinatales, para evaluar el riesgo de sepsis y nuestros datos revelaron la asociación que existe entre ambas.

XII. CONCLUSIONES

Sobre los datos obtenidos en el estudio, en base al porcentaje de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, llegamos a la conclusión, que:

Las pruebas de laboratorio que tienen un porcentaje aceptable de sensibilidad, buen porcentaje de especificidad y buen porcentaje de valor predictivo positivo para detectar presencia de sepsis neonatal, son: la leucopenia, la neutrofilia relativa y trombocitopenia.

La sensibilidad del proteína c reactiva es buena un 58.14%, así como la especificidad del 75% para casos de sospecha de sepsis neonatal.

Son importantes los factores perinatales maternos, entre ellos: ruptura prematura de membranas (mayor de 12 hrs), que representa el 46.51%, de los casos estudiados.

Las pruebas de laboratorio, tanto del leucograma, proteína C reactiva, y el recuento de plaquetas, pueden ayudar al diagnóstico temprano de sepsis neonatal, en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil "Los Andes", para que puedan iniciar un tratamiento.

XIII. BIBLIOGRAFÍA.

SANCHEZ, Flor Teresa. "Valoración del recuento del hemograma, proteína C reactiva para detectar sepsis neonatal". 1997, Hospital Antonio María Pineda". En línea: http://bibmed.ucla.edu.ve/Edocs_bmucla/textocompleto/TW4.DV4S35V.pdf.

FERNANDEZ-ARAGON, Marlon. "Test de sepsis Neonatal", Residente de III año, Postgrado de Pediatra Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

PEROTTI, Eduardo, CAZALES, Carlos, MARTELL, Miguel. "Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía". Centro Uruguayo de Perinatología y Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas. Rev Med Uruguay 2005; 21: 314-320

García Allut, Jose Luis. "Estudio de los marcadores de activación plaquetar en pacientes con sepsis grave y síndrome de disfunción multiorgánica. Papel de las interacciones celulares ". Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Medicina. Diciembre, 2000. Tesis de grado. En línea: <http://www.tdx.cesca.es/TDX-0218102-105514/>.

GUZMÁN, Enrique et al. "Pediatría". 2000. Editorial Pueblo y Educación. Pag.70-75.

López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. "Infecciones del Recién Nacido". Libro del Año de Pediatría. Edit. Saned, 1994; 123-169.

ORTIZ Leyba. "Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis". Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Hematología clínica.

Manroe, L. "The neonatal blood count in health and disease". Reference values for neutrophilic cells". Pediatric .Jul 95 (1):89-98

Berhman, R. et al. "Infecciones en el recién nacido: Nelson tratado de pediatría". Novena edición. Editorial Interamericana. Barcelona. Tomo I. 2001.

RAMZI, Cotran, et al. "Patología estructural y funcional. Robbins". 6^{ta} edc. McGraw-Hill. Interamericana. 2000: 671-672. España.

Test rápido para la determinación cualitativa y semicuantitativa en suero de la proteína C reactiva por aglutinación de partículas de látex en porta. QCA.

PUJALS, Humberto A. "Diccionario Inglés-Español de Términos Médicos y Dentales. English-Spanish Dictionary of Medical and Dental Terms". 1a ed., 2005; 553, páginas.

Valores de referencia del Instituto de Biología de la altura. Leucocitos y plaquetas. 2003

www.sarda.org.ar/Revista%20Sardá/95_A/37-44.pdf

www.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13074185

www.anne.decoster.free.fr/immuno/dico/41lps.htm

www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/lecture/sepsis.htm

www.cyberounds.com/conf/geriatrics/2001-06-05/

www.medscape.com/viewarticle/453656

www.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13074185

www.comcas.es/genccsweb/protoco_profesion/Sepsis-Protocolo_2004.pdf

www.msal.gov.ar/htm/Site/promin/UCMISALUD/publicaciones/Consenso-finalEGB.pdf

www.sap.org.ar/archivos/1999/arch99_6/99_354_359

“Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía”. En línea:
www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2005v4/art9.pdf

www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau.index.html

www.forobioquimico.com.ar/a_h_leucos.html

www.telmeds.org/AVIM/Ahema/pics/blanca/jpg

www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau.index./linfo

www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol19_3_00/ibi10300.htm

www.hca.es/html/websdepartam/boletines%20bioquímica/BOLET%CON20PCT.pdf

www.eisenberg.hpg.com.br/inmunol10.htm

ANEXOS

LEUCOCITOS: Valor normal de 9000 – 27000 / mm³

- Leucopenia. < 9000 /mm³

	Individuos	Individuos	
Prueba	Infectados	Normales	Total

Positiva	24	(a)	5	(b)	29	(a + b)
Negativa	19	(c)	15	(d)	34	(c + d)
Total	43	(a + c)	20	(b + d)	63	

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $24/43 \times 100$
Sensibilidad = 56%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $15/20 \times 100$
Especificidad = 75%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $24 / 29 \times 100$
VPP = 82.7%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $15 / 34 \times 100$
VPN = 44.12%

- Leucocitosis. > 27000/mm³

	Individuos		
Prueba	Infectados	Normales	Total
Positiva	2	3	5
Negativa	41	17	58
Total	43	20	63

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $2/43 \times 100$
Sensibilidad = 4.6%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $17/20 \times 100$
Especificidad = 85%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $2 / 5 \times 100$
VPP = 40%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $17 / 58 \times 100$
VPN = 29.3%

NEUTROFILOS ABSOLUTOS.

- Recuento de neutropenia absoluta. < 4590/mm³

	Individuos		
Prueba	Infectados	Normales	Total

Positiva	9	(a)	13	(b)	22	(a + b)
Negativa	34	(c)	7	(d)	41	(c + d)
Total	43	(a + c)	20	(b + d)	63	

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $9 / 43 \times 100$
Sensibilidad = 20.9%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $7/20 \times 100$
Especificidad = 35%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $9 / 22 \times 100$
VPP = 40.9%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $7 / 41 \times 100$
VPN = 17.07%

- Recuento de neutrofilia absoluta. $> 19170 /\text{mm}^3$

	Individuos		
Prueba	Infectados	Normales	Total
Positiva	2	0	2
	(a)	(b)	(a + b)
Negativa	41	20	61
	(c)	(d)	(c + d)
Total	43	20	63
	(a + c)	(b + d)	

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $2 / 43 \times 100$
Sensibilidad = 4.6%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $20/20 \times 100$
Especificidad = 100%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $2 / 2 \times 100$
VPP = 100%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $20 / 61 \times 100$
VPN = 32.78%

NEUTROFILOS RELATIVOS.

- Recuento de neutropenia relativa $< 51\%$

	Individuos		
Prueba	Infectados	Normales	Total

Positiva	5	(a)	10	(b)	15	(a + b)
Negativa	38	(c)	10	(d)	48	(c + d)
Total	43	(a + c)	20	(b + d)	63	

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $5 / 43 \times 100$
Sensibilidad = 11.63%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $10/20 \times 100$
Especificidad = 50%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $5 / 15 \times 100$
VPP = 33.33%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $10 / 48 \times 100$
VPN = 20.83%

- Recuento de neutrofilia relativa. > 71%

	Individuos		
Prueba	Infectados	Normales	Total
Positiva	23	1	24
Negativa	20	19	39
Total	43	20	63

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $23/43 \times 100$
Sensibilidad = 53.48%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $19/20 \times 100$
Especificidad = 95%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $23 / 24 \times 100$
VPP = 95.8%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $19 / 39 \times 100$
VPN = 48.72%

PLAQUETAS.

- Recuento de trombocitopenia. <360000/mm³

	Individuos		
Prueba	Infectados	Normales	Total

Positiva	32	a	1	b	33	a + b
Negativa	11	c	19	d	30	c + d
Total	43	a + c	20	b + d		63

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $32/43 \times 100$
Sensibilidad = 74.41%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $19/20 \times 100$
Especificidad = 95%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $32 / 33 \times 100$
VPP = 96.96%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $19 / 30 \times 100$
VPN = 63.33%

Existió una trombocitopenia en todos los casos estudiados por lo tanto su sensibilidad es alta 100%, resultado que tiene relación con datos de sensibilidad y valor predictivo positivo de trabajos revisados.

PROTEÍNA C REACTIVA.

	Individuos		Individuos			
Prueba	Infectados		Normales		Total	
Positiva	25	a	5	b	30	a + b
Negativa	18	c	15	d	33	c + d
Total	43	a + c	20	b + d		63

Sensibilidad = $a / a+c \times 100$
Sensibilidad = $25/43 \times 100$
Sensibilidad = 58.14%

Especificidad = $d / b + d \times 100$
Especificidad = $15/20 \times 100$
Especificidad = 75%

VPP = $a / a + b \times 100$
VPP = $25 / 30 \times 100$
VPP = 83%

VPN = $d / c+ d \times 100$
VPN = $15 / 33 \times 100$
VPN = 45.5%