

**Biomarcadores séricos y su relación con el pronóstico
en la sepsis neonatal, estudio realizado en el hospital
Dr. Francisco de Icaza Bustamante. Guayaquil –Ecuador**

Dra. Martha Roxana García González
dragarciagonzalez@hotmail.com
Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dra. Gloria Laime Ramos
glainez91@gmail.com
Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dra. Wendy Mejia Castañeda
dramejia20@hotmail.com

Dr. Hamilton Reyna Aguiño
hera_43679@hotmail.com
Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dr. Edison Nolasco Crespo
edison.nolasco@ug.edu.ec

Dra. Roxana Guaranda Mera
roxy-verito@hotmail.com

Dr. David Flores Avila
david_flores1709@hotmail.com
Universidad Estatal de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

RESUMEN

Introducción: Sepsis neonatal es una infección sistémica, asociada a disfunción orgánica que pone en riesgo la vida de los recién nacidos y se manifiesta dentro de 28 días de vida. En 2019 la sepsis bacteriana ocupa en neonatos el segundo lugar con un 10.0% de mortalidad. Los niveles séricos de los biomarcadores se alteran a lo largo del curso de la patología, por la cual son útiles en el diagnóstico etiológico, el seguimiento de la enfermedad y el monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Objetivo: Determinar la asociación entre los niveles de biomarcadores séricos al ingreso y el pronóstico de mortalidad de la sepsis neonatal en los pacientes del área de UCIN Hospital “Francisco de Icaza Bustamante” en el período 2019 – 2020.

Estudio : Investigación es observacional, de enfoque cuantitativo, de corte transversal, de tipo retrospectivo. Se recolecta los datos con la base de datos proporcionada por el hospital. La muestra calculada es de 242 pacientes. Los resultados revelan que la utilidad de la Procalcitonina es superior a la PCR para la evaluación de la sepsis en la población neonatal que ingresó a la unidad crítica del hospital, el 43% de los pacientes que expreso una Procalcitonina mayor a 2,4ng/ml tuvo un desenlace fatal mientras que no se pudo observar la misma relación con los niveles de PCR. Los resultados muestran que a pesar del mantenimiento normal de los niveles de PCR inferiores a 0,9mg/L, los pacientes tuvieron una conclusión fatal.

Conclusión: La PCR en la mayoría de los casos se muestra normal al ingreso mientras que la procalcitonina al ingreso hospitalario si se muestran ligeramente elevada. La determinación de los niveles de Procalcitonina es más sensible respecto a la PCR así que su utilidad no es la misma para determinar el pronóstico de sepsis neonatal en pacientes menores de 72 horas de vida.

Palabras claves: sepsis neonatal; biomarcadores

**Serum biomarkers and their relationship with prognosis
in neonatal sepsis, study conducted in the hospital
Dr. Francisco de Icaza Bustamante. Guayaquil, Ecuador**

ABSTRACT

Introduction Neonatal sepsis is a systemic infection associated with organ dysfunction that puts the life of newborns at risk and manifests within 28 days of life. In 2019, bacterial sepsis ranks second in neonates with 10.0% mortality. The serum levels of the biomarkers are altered throughout the course of the pathology, for which they are useful in the etiological diagnosis, the follow-up of the disease and the monitoring of the response to treatment.

Objective To determine the association between the levels of serum biomarkers at admission and the mortality prognosis of neonatal sepsis in patients in the "Francisco de Icaza Bustamante" Hospital NICU area in the period 2019 – 2020

Study Research is observational, with a quantitative approach, cross-sectional, retrospective. The data is collected with the database provided by the hospital. The calculated sample is 242 patients. The results reveal that the usefulness of Procalcitonin is superior to PCR for the evaluation of sepsis in the neonatal population admitted to the critical unit of the hospital, 43% of patients expressing Procalcitonin greater than 2.4ng/ml. had a fatal outcome while the same relationship could not be observed with CRP levels. The results show that despite the normal maintenance of CRP levels below 0.9mg/L, the patients had a fatal outcome

Conclusion: CRP in most cases is normal at admission while procalcitonin at hospital admission is slightly elevated. The determination of Procalcitonin levels is more sensitive than CRP, so its usefulness is not the same to determine the prognosis of neonatal sepsis in patients under 72 hours of life.

Keywords: neonatal sepsis; biomarkers

Artículo recibido: 03 marzo 2022

Aceptado para publicación: 20 marzo 2022

Correspondencia: dragarciagonzalez@hotmail.com

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

INTRODUCCION

El significado de sepsis ha evolucionado con el tiempo, el primer uso del término remonta a 400 A.C., por Hipócrates que lo describe con un proceso de deterioro biológico, posteriormente, con el advenimiento de la teoría de los gérmenes Semelweiss, es de los primeros en sugerir una asociación entre gérmenes y sepsis. (18) .En 1989, el médico Roger C. Bone define a la sepsis como "a la invasión de microorganismos y/o sus toxinas al torrente sanguíneo con la consiguiente respuesta del organismo contra la invasión". (20). En 2002 un comité de expertos en la International Consensus Conference on Pediatric Sepsis crea la definición clásica de esta enfermedad y fue clasificadas en 3 categorías: sepsis, sepsis grave y shock séptico según el grado de gravedad de las manifestaciones clínicas (11).

La sepsis neonatal (SN) es una infección sistémica de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica, en el torrente sanguíneo, asociada a disfunción orgánica que pone en riesgo la vida de los recién nacidos (RN) (8), que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida (2). Se clasifica en temprana o tardía si aparece dentro de las primeras 72 horas o después. La OMS estima que en el mundo mueren alrededor de 4 millones de recién nacidos por año, de ellos el 75% no supera la primera semana de vida y del 25 a 45 % lo hace durante el primer día de vida, demostrando la capacidad letal de la infección neonatal (15).

DESARROLLO

El presente estudio de investigación tiene un enfoque descriptivo, no experimental, exploratorio, ya que mediante recolección de datos, obtención de variables y discriminación estadística trata de demostrar el uso de los biomarcadores séricos en la sepsis neonatal : PCR procalcitonina , interleucina, Lactato , para así definir criterios de supervivencia y letalidad basados en el nivel sanguíneo de los biomarcadores en la sepsis neonatal y su utilidad ante un diagnostico oportuno .

PCR: En etapas iniciales de la infección, la sensibilidad es baja, pudiendo llegar al 79% entre las primeras 8 a 24 horas y un 89% después de las 48 horas, de esta manera podemos decir que la sensibilidad se incrementa a partir de las 48 horas después de haber iniciado los síntomas. (14).

PROCALCITONINA (PCT) se eleva más rápidamente durante la inflamación de origen infeccioso que la PCR, lo que la hace un predictor precoz de gravedad y mortalidad después de las 72 horas de vida . Si existe una exposición a endotoxinas bacterianas, las concentraciones de PCT se elevan posterior a las 4 horas, alcanzando su pico máximo entre las 6 a 8 horas y permaneciendo elevadas hasta al menos 48 horas.

INTERLEUCINA 6: es la citocina con más estudio en los neonatos (7) y el mejor indicador diagnóstico de sepsis temprano dentro de las 24 horas, posee una vida media corta, disminuyendo su sensibilidad después de 12 a 24 horas de infección induciendo falsos negativos (2).

LACTATO: El desequilibrio metabólico que produce el estado séptico altera la producción por una glucolisis acelerada, debido al aumento de la actividad de la bomba Na/K ATPasa en el musculo esquelético y el aumento en el consumo de ATP. (17) El consenso de Sepsis-3 recomienda que si el lactato tiene un valor mayor a 2 mmol/L que persiste después de una reanimación correcta con líquidos, debe considerarse como otro criterio para definir clínicamente como shock séptico

El estudio de investigación es observacional, de enfoque cuantitativo, de corte transversal, de tipo retrospectivo en el área de UCIN DEL HOSPITAL FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE EN EL PERIODO 2019 – 2020. El universo está constituido por 471 recién nacidos de hasta 28 días de vida que presentaron sepsis neonatal y que fueron atendidos en el área de hospitalización del servicio de UCIN del Hospital Francisco Icaza Bustamante durante el periodo 2019 - 2020. La muestra calculada para este estudio es de 242 neonatos; esta es una muestra tiene los siguientes criterios de inclusión : neonatos ingresados en el área de UCIN , con registro de factores de riesgo y con registro de exámenes de PCR, PCT, Il-6

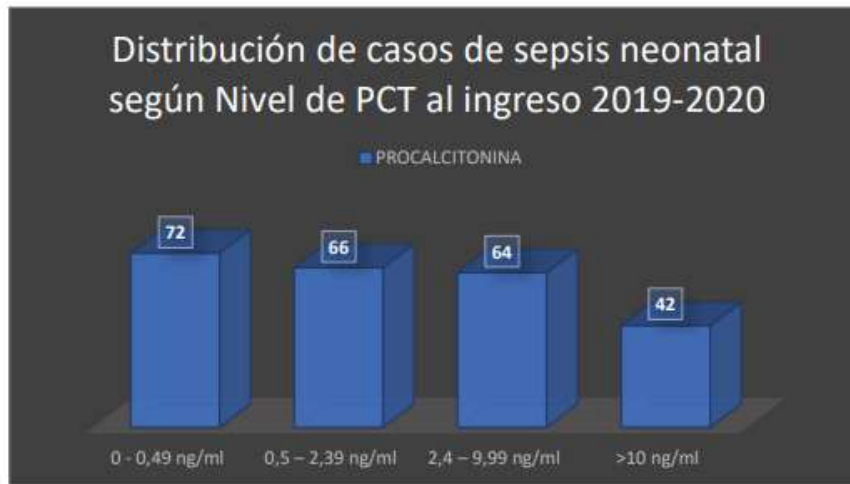
DISCUSIÓN y RESULTADOS

La sepsis neonatal tiene un impacto directo en la morbimortalidad y en el pronóstico del recién nacido, se considera que los factores de riesgos maternos son la causa más importante; Por tal motivo, el presente trabajo de investigación cuenta con una población de 471 neonatos atendidos en el área de UCIN del Hospital Francisco Icaza Bustamante durante el periodo 2019 – 2020 , cuya muestra fue de 242 pacientes menores de 28 días con diagnóstico de sepsis, específicamente .

En esta investigación podemos observar la edad que más expuesta, los neonatos menores a 72 horas de vida, con predominio de afectación al sexo masculino. Dentro de este hospital se atendió en su mayoría a pacientes residentes de la provincia del Guayas, tomando como punto de más afectación el cantón Guayaquil; a su vez la edad gestacional en donde mayor afectación se vió fue en neonatos de 36 a 39 semanas y que tienen un peso con 2,5 a 3,5 kg, es decir, que a diferencia de otros estudios donde hacen énfasis en que la mayor afectación se presenta en prematuros y de bajo peso, en esta investigación cambia un poco la perspectiva, considerando que el hospital es un centro de referencia Provincial y regional y no una maternidad, dónde probablemente la estadística si se inclina a los prematuros.

La ruptura prematura de membranas (30%) por más de 18 horas es un factor importante de afección sin embargo la mayoría de las madres en el tiempo que se realizó este estudio mencionaron no estar seguras de haber perdido líquido. (en los centros de dónde son derivadas carecen del test de ruptura de membranas AMNISURE), pero concluimos que el denominador común que afectó al grupo de estudio fue la presentación de infección de vías urinarias ya que los neonatos pudieron haberse contaminado al momento del parto, la exposición prolongada al patógeno causante de la sepsis, pues el 69% menciona que tuvo infección de las vías urinarias tratadas pero no curadas, y recurrentes.

La PCR en la mayoría de los casos se muestra normal al ingreso de los pacientes en el área de UCIN del hospital Francisco Icaza Bustamante, mientras la procalcitonina al ingreso hospitalario se muestra elevada en los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal ingresados al Hospital Francisco Icaza Bustamante. La determinación de Procalcitonina unido a factores de riesgo, es más sensible respecto a la PCR, recordando que la procalcitonina se puede elevar también por trauma, hipoxia perinatal, aspiración de meconio, por lo que su utilidad no es la misma para determinar el pronóstico de sepsis neonatal en pacientes menores de 72 horas de vida.



		Neonatos 2019-2020	
PROCALCITONINA	0 - 0,49 ng/ml	72	30%
	0,5 - 2,39 ng/ml	66	27%
	2,4 - 9,99 ng/ml	64	26%
	>10 ng/ml	42	17%
	TOTAL	244	100%

Fuente: Hospital Francisco Icaza Bustamante.

		CONDICION DE EGRESO		TOTAL
		Vivo	Muerto >48h	
PCT	0 - 0,49 ng/ml	59,61	12,39	72
	0,5 - 2,39 ng/ml	54,64	11,36	66
	2,4 - 9,99 ng/ml	52,98	11,02	64
	>10 ng/ml	34,77	7,23	42
Total		202	42	244
Valor de P	0,022011917	Hipótesis nula	No existe relación entre los niveles altos de procalcitonina y la condición de egreso	
Valor prueba x2	9,627603066	Hipótesis alterna	Si existe relación entre el nivel alto de procalcitonina al ingreso y la condición de egreso	

Fuente: Hospital Francisco Icaza Bustamante.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La sepsis neonatal es una infección aguda producida por la invasión y proliferación de microorganismos que se encuentran en el torrente sanguíneo del recién nacido debido a factores de riesgos materno, produciendo así una inflamación generalizada en el neonato y aumentando la tasa de incidencia y morbilidad.

Es necesario dar a conocer a madres embarazadas en las diferentes comunidades urbanas y rurales la importancia de los controles prenatales (en número mayor de 5) para prevenir los factores de riesgos maternos que pueden intervenir en las complicaciones neonatales como es la sepsis neonatal.

A todo recién nacido que presente manifestaciones clínicas de sepsis o con antecedentes infecciosos maternos como infección de vías urinarias, pérdida de líquido de más de 18 horas de evolución se debe realizar exámenes de laboratorio incluyendo los biomarcadores séricos para analizar probable riesgo de infección y dar un tratamiento oportuno.

Todo recién nacido que ingresa a área de cuidados intensivos con los antecedentes descritos se deben tomar policultivos (Hemocultivo- cultivo LCR- cultivo de orina – hifas en orina) y al menos 2 biomarcadores para orientarnos con el diagnóstico y determinar su pronóstico. Además de utilizar la conciliación de exámenes y medicamentos para aquellos pacientes que son derivados de otros hospitales de la red de salud o centros de salud tipo C, en donde reflejen datos de laboratorios que se les haya tomado en la otra institución.

Los biomarcadores nos aportan información útil sobre el pronóstico del recién nacido, por lo tanto, sería recomendable tomar estas muestras a las 24 horas del ingreso, 72 horas, relacionándolos con la evolución clínica del paciente y los cultivos para iniciar el tratamiento adecuado o en caso de que requiere rotar el esquema terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencia. guía de practica clinica. recién nacido sepsis neonatal. [En línea] abril de 2013. http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_rnsn/GPC_Completa_Sepsis.pdf.

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador . Sepsis neonatal. Guía de Práctica Clínica. . [En línea] 2015. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPCSepsis-neonatal.pdf>.
- Alonso Salas MT, de Carlos Vicente Juan Carlos, Gil Antón, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez JM, Sánchez Díaz JI. Consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. [En línea] 12 de febrero de 2019. https://seup.org/pdf_public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf.
- INEC - instituto de estadísticas y censos . Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. [En línea] agosto de 2019. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2018/Principales_resultados_nac_y_def_2018.pdf.
- INEC - instituto de estadísticas y censos. Estadísticas de defunciones generales en el Ecuador. [En línea] 16 de diciembre de 2020. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2019/Presentacion_EDG%20_2019.pdf.
- Berberian, G. Sepsis Neonatal. Medicina infantil 11(2). 2014, págs. 170 - 176.
- Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etchebehere RM, Monteiro ML, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. Mediators inflamm. 2014. págs. 1–10.
- Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. Cortés JS, Fernández LX, Beltrán E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. 2019, MÉD.UIS.32, págs. 35-47.
- Biomarkers of sepsis. Marshall JC, Reinhart K. 2009, Crit Care Med., págs. 2290– 8.
- Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. J Pathol. [En línea] 2008. <http://doi.org/fqnh7b>.
- Borja Gómez Cortés y (SEUP), Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA. viscaya : s.n., 2019.
- Salud., Organización Mundial de. Disminuye la mortalidad neonatal, pero aumenta su proporción en la mortalidad en la niñez a escala mundial. [En línea]
- Comparison of serum il-1beta and c reactive protein levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM,

- Jahanihashemi H, Esmailzadehha N, Mosaferirad N. s.l. : 22 (4), 2014, *infez med.*, págs. 296-301.
- Sepsis neonatal en la era profilaxis antimicrobiana prenatal. . T., Tapia I. Reichhard. s.l. : *Rev.chil.infectol.*, 2007, Vol. 24(2). 78
- Serrano, Jenny Luna. Hipoalbuminemia Como Factor Predictivo De Mal Pronostico En Sepsis Neonatal En La Ucin Del Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante Periodo Marzo A Septiembre 2019. guayaquil , guayas, ecuador : s.n., 2019.
- López P Katherine, Zambrano M Erika A. repositorio de la universidad catolica santiago de guayaquil. Prevalencia de Sepsis Neonatal en el servicio de la unidad de cuidados intensivos neonatales en un Hospital de Segundo nivel de la ciudad de Guayaquil. [En línea] [Citado el: 31 de agosto de 2018.] <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/11202/1/T-UCSG-PRE-MED-ENF479.pdf>.
- La proteína C reactiva materna positiva predice la sepsis neonatal. Jeon, JH, Namgung, R., Park, MS, Park, KI y Lee, C. 113, s.l. : 55 (1), 2014, *Yonsei Medical Journal.*, doi: 10.3349 / ymj.2014.55.1.113.
- Sepsis: An Update on Current Practices in Diagnosis and Management. Jain, S. (2018). s.l. : 356(3), *American Journal of the Medical Sciences*, págs. 277–286.
- Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. Yuki, K., & Murakami, N. 2015 : s.n., *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*.
- Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. Baique-Sánchez, P. M. s.l. : 78(3), 2017, *Anales de La Facultad de Medicina*, pág. 333.
- New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. Rhee, C., & Klompas, M. s.l. : 31(3), 2017, *Infectious Disease Clinics of North America*, págs. 397–413. 22. Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. . Kim, H. Il, & Park, S. s.l. : 3536, 2018, *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, págs. 6 - 14.