



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA EN SEPSIS  
NEONATAL CENTRO MÉDICO NAVAL 2014 – 2015**

**PRESENTADA POR  
ALICIA NAMIHAS CHÁVEZ**

**ASESOR**

**MANUEL JESÚS LOAYZA ALARICO**

**TESIS  
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN  
MEDICINA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

**LIMA – PERÚ**

**2017**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA EN  
SEPSIS NEONATAL  
CENTRO MÉDICO NAVAL 2014-2015**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN  
MEDICINA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADA POR**

**ALICIA NAMIHAS CHAVEZ**

**ASESOR**

**DR. MANUEL JESUS LOAYZA ALARICO**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

## **Jurado**

Presidente: Pedro Javier Navarrete Mejía  
Doctor en Salud Pública

Miembro: Paul Alfaro Fernández  
Doctor en Medicina

Miembro: Juan Carlos Velasco Guerrero  
Doctor en Salud Pública

A mi familia

## **Agradecimiento**

A mis asesores, por todo el apoyo brindado

## ÍNDICE

	Pág.
Portada	
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	vii
Abstract	ix
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes de la investigación	3
1.2 Bases teóricas	8
1.3 Definición de términos básicos	15
CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
2.1 Formulación de la hipótesis	18
2.2 Variables y su Operacionalización	18
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	19
3.1 Tipo y diseño de la investigación	19
3.2 Diseño muestral	19
3.3 Procedimientos de recolección de datos	20
3.4 Procesamiento y análisis de datos	20
3.5 Aspectos éticos	20
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	22
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES	36
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
Anexo 1. Matriz de consistencia	
Anexo 2. Ficha de recolección de datos	

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

		Pág.
<b>Gráfico N°1</b>	Edad gestacional en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	22
<b>Gráfico N°2</b>	Peso al nacer en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal. Centro Médico Naval 2014-2015	23
<b>Gráfico N°3</b>	Positividad de la Proteína C Reactiva en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	24
<b>Gráfico N°4</b>	Resultado de la Proteína C Reactiva en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	25
<b>Gráfico N°5</b>	Positividad de la Procalcitonina en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	26
<b>Gráfico N°6</b>	Resultado de la Procalcitonina en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	27
<b>Gráfico N°7</b>	Positividad del hemocultivo en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	28
<b>Gráfico N°8</b>	Resultado de hemocultivo en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015	29

## RESUMEN

**Introducción:** El objetivo del estudio fue identificar la utilidad pronóstica de los biomarcadores Procalcitonina y la Proteína C Reactiva en sepsis neonatal.

**Materiales y Métodos:** Se evalúan los resultados de Procalcitonina y Proteína C Reactiva, en pacientes con sospecha de sepsis neonatal, en el servicio de neonatología del Centro Medico Naval, durante los años 2014-2015. Estos biomarcadores se relacionaron con hemocultivos para confirmar el diagnóstico. Se realizó prueba de sensibilidad diagnóstica para evaluar la sensibilidad, especificidad, valor pronóstico positivo y valor pronóstico negativo en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.

**Resultados:** 71 neonatos fueron diagnosticados con sepsis neonatal, de los cuales se confirmó el diagnóstico de sepsis neonatal con hemocultivo positivo en un 5,63%. Los gérmenes asociados a esta sepsis fueron Estafilococo epidermidis en un 4.23% y Estreptococo pyogenes en un 1.41%. Con relación a la utilidad de la prueba de sensibilidad diagnóstica se observó que la Proteína C Reactiva fue positiva en el 28.17% de casos, con una sensibilidad de 25% y una especificidad de 71.6% en la detección temprana de sepsis neonatal; mientras que la Procalcitonina se encontró positiva en el 15.49% de casos, con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 88% en la detección temprana de sepsis neonatal.

**Conclusiones:** La Procalcitonina tiene mayor sensibilidad y especificidad frente a la Proteína C Reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal. Es necesario continuar haciendo estudios para encontrar un biomarcador con mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de sepsis neonatal. Ante la ausencia de una prueba diagnóstica temprana de sepsis neonatal, se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico si se tiene la sospecha clínica.

**Palabras clave:** sepsis neonatal, Procalcitonina, Proteína C Reactiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** The aim of the study was to identify the prognostic utility of the biomarkers Procalcitonin and Protein C Reactive in neonatal sepsis.

**Materials and Methods:** The results of Procalcitonin and Protein C Reactive in patients with suspected neonatal sepsis are evaluated in the neonatology department of the Naval Medical Center during the years 2014-2015. These biomarkers were associated with blood cultures to confirm the diagnosis. Diagnostic sensitivity test was performed to evaluate the sensitivity, specificity, positive prognostic value and negative prognostic value in the early diagnosis of neonatal sepsis.

**Results:** 71 neonates were diagnosed with neonatal sepsis, of which the diagnosis of neonatal sepsis with a positive blood culture was confirmed in 5.63%. The germs associated with this sepsis were Staphylococcus epidermidis at 4.23% and Streptococcus pyogenes at 1.41%. Regarding the usefulness of the diagnostic sensitivity test, it was observed that C Reactive Protein was positive in 28.17% of cases, with a sensitivity of 25% and a specificity of 71.6% in the early detection of neonatal sepsis; While Procalcitonin was found to be positive in 15.49% of cases, with a sensitivity of 75% and a specificity of 88% in the early detection of neonatal sepsis.

**Conclusions:** Procalcitonin has a greater sensitivity and specificity against C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. It is necessary to continue studies to find a biomarker with greater sensitivity and specificity in the diagnosis of neonatal sepsis. In the absence of an early diagnostic test of neonatal sepsis, empiric antibiotic therapy is recommended if clinical suspicion is suspected.

**Key words:** neonatal sepsis, Procalcitonin, C Reactive Protein.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una patología relativamente frecuente y potencialmente grave en los recién nacidos. A pesar de tener una alta incidencia, continúa siendo un reto para los pediatras el diagnóstico oportuno y la toma de decisiones al momento de iniciar cobertura antibiótica, ya que la clínica y las pruebas de laboratorio son inespecíficas y pueden confundirse con otras situaciones propias del recién nacido.

Algunos factores obstétricos, tales como colonización por *Estreptococo* del grupo B, la ruptura prematura de membranas > 18 horas y la corioamnionitis, son factores de riesgo que aumentan la posibilidad de producir un cuadro infeccioso en el recién nacido. Es por este motivo, que, al encontrar algún factor de riesgo obstétrico, ese recién nacido será sometido a vigilancia estricta y a pruebas de laboratorio con la intención de iniciar un tratamiento antibiótico precoz ante la sospecha de sepsis neonatal.

Cuando se valora la utilidad de las pruebas de laboratorio, se debe definir correctamente el patrón de referencia, más conocido como Gold Standard. El Gold Standard para sepsis es el hemocultivo, pero en el caso de sepsis neonatal, no se considera un buen patrón de referencia debido a la escasa muestra de sangre posible de obtener, la presencia de bacteriemias intermitentes o el uso de antibióticos en la madre.

En los últimos años se ha estudiado mucho a la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva como biomarcadores de sepsis.

El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad de estos biomarcadores en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, servicio de neonatología, durante los años 2014-2015, debido al aumento progresivo de la resistencia a los antibióticos, es muy importante evitar el uso innecesario de los mismos, por lo que es primordial contar con pruebas de laboratorio que me ayuden a detectar precozmente casos (alta sensibilidad) y a descartarla con seguridad cuando verdaderamente no tenga la enfermedad (alto especificidad), permitiendo iniciar antibioticoterapia empírica y así evitar el deterioro del recién nacido.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes de la investigación

En el año 2016, se desarrolló una investigación de tipo casos y control, que incluyó como población a 227 recién nacidos, de los cuales 116 recién nacidos tenían el diagnóstico de sepsis y 111 pertenecían al grupo control. La investigación determinó que la Procalcitonina tenía una sensibilidad de 69.2% y una especificidad de 83.9%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 71.8% y una especificidad de 76.3%. Encontraron además que los nuevos parámetros leucocitarios tienen un valor predictivo positivo menor que la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva.<sup>1</sup>

En el año 2015, se desarrolló una investigación de tipo casos y control, que incluyó como población a 35 recién nacidos con diagnóstico de sepsis y 35 recién nacidos sanos para el grupo control. A ambos se les tomaron muestras sanguíneas para dosar Procalcitonina y Proteína C Reactiva.

Se encontró que la Procalcitonina tenía una sensibilidad de 80% y una especificidad de 85.7%, con un valor predictivo positivo de 84.8% y un valor predictivo negativo de 81.1%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 72.9% y una especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 93.2% y un valor predictivo negativo de 69.7%. La investigación concluyó que la Procalcitonina es más sensible, independiente y más útil biomarcador en comparación con la Proteína C

Reactiva en el diagnóstico inicial de la sepsis neonatal.<sup>2</sup>

En el año 2015, se desarrolló una investigación descriptiva en donde evaluaron varios ensayos controlados aleatorios y concluyeron que la Procalcitonina es muy útil en la toma de decisión al momento de retirar un antibiótico en un paciente con diagnóstico de sepsis severa o shock séptico, pero que no es útil al tomar la decisión si iniciar o no antibiótico ante la sospecha de sepsis.<sup>3</sup>

En el año 2015, se desarrolló una investigación de tipo casos y control, que incluyó como población a 100 neonatos divididos en 3 grupos, recién nacidos con sepsis neonatal comprobada, recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis neonatal y recién nacidos no infectados. La investigación determinó que la Procalcitonina tenía una sensibilidad de 72.5% y una especificidad de 90%, con un valor predictivo positivo de 93.5% y un valor predictivo negativo de 71%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 91.1% y una especificidad de 72.4%, con un valor predictivo positivo de 94.2% y un valor predictivo negativo de 77.7%. Además, llama la atención que, siendo el hemocultivo el Gold Standard para el diagnóstico de sepsis neonatal, encontraron una sensibilidad de 35.2%, una especificidad de 93.5%, con un valor predictivo positivo del 92.5% y un valor predictivo negativo del 38.6%. El estudio concluyó que ninguno de los biomarcadores estudiados, Interleuquina 6, Proteína C Reactiva y Procalcitonina, puede usarse individualmente para confirmar o descartar el diagnóstico de sepsis neonatal, por lo que es importante dosar

varios biomarcadores y asociarlo con las manifestaciones clínicas del paciente para un diagnóstico más certero.<sup>4</sup>

En el año 2014, se desarrolló una investigación de tipo descriptiva, que incluyó como población a 140 recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis. Se dosó Procalcitonina en el tercer día de vida y se comparó con Proteína C Reactiva y recuento leucocitario. La investigación determinó para la Procalcitonina una sensibilidad de 75% y una especificidad de 80.68%, con un valor predictivo positivo de 62.22% y un valor predictivo negativo de 88.75%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 67.44% y una especificidad de 73.68%, con un valor predictivo positivo de 42.02% y un valor predictivo negativo de 88.89%. La investigación concluyó que el dosaje de Procalcitonina es útil para el diagnóstico y monitorización de infecciones neonatales, además demostró una mayor sensibilidad y especificidad que la Proteína C Reactiva; a diferencia del recuento leucocitario que mostró una sensibilidad y especificidad bajas en el diagnóstico precoz y monitorización de la sepsis neonatal.<sup>5</sup>

En el año 2015, publicaron una revisión sistemática de la evidencia existente en la utilidad de los biomarcadores en la predicción temprana de sepsis neonatal. Se evaluaron 77 artículos publicados en PubMed y Embase, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Se encontró que la Proteína C Reactiva era el biomarcador más evaluado, además encontraron que el Amiloide A sérico presentaba un valor

predictivo positivo variable con un valor predictivo negativo alto. Encontraron resultados prometedores con el Amiloide A sérico, recomendando aumentar su investigación.<sup>6</sup>

En el año 2014, se realizó una revisión sistemática, en donde evaluaron 16 estudios publicados en PubMed, Scopus y Cochrane, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Se concluyó que la Procalcitonina es un buen biomarcador para diagnóstico inicial de sepsis neonatal, sin embargo, debido a la falta de uniformidad en la interpretación, se recomendó que los resultados sean analizados con cautela.<sup>7</sup>

En el año 2012, se desarrolló una investigación de tipo casos y control, que incluyó como población a 69 recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos, el grupo I con 20 recién nacidos con Hemocultivo positivo y algunos biomarcadores positivos que sugerían infección, el grupo II con 49 recién nacidos con Hemocultivo negativo, pero con 2 o 3 manifestaciones clínicas de sepsis y el grupo III (grupo control) con 18 recién nacidos con hiperbilirrubinemia fisiológica y sin signos clínicos ni de laboratorio para sospechar infección, pero que fueron derivados al hospital por la hiperbilirrubinemia. La investigación encontró que la Procalcitonina tenía una sensibilidad del 75%, con una especificidad del 80%, un valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 75%. Para la Proteína C Reactiva encontraron una sensibilidad del 45%, con una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo de 30% y valor predictivo negativo de 30%. La investigación

concluyó que la Procalcitonina es mejor biomarcador que la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal.<sup>8</sup>

En el año 2011, se desarrolló una revisión sistemática, en donde se evaluaron 6407 estudios publicados en PubMed y Embase durante los años 1980 a 2010, de los cuales se seleccionaron 65 estudios que cumplían criterios de inclusión y exclusión. La revisión concluyó que, si bien se han realizado muchos estudios para evaluar el valor de los biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis neonatal, las metodologías de estos estudios son muy variables y limitadas. Además, el dosaje de biomarcadores continúan siendo costoso haciendo difícil su acceso en poblaciones de bajos recursos que es donde se encuentra una mayor mortalidad.<sup>9</sup>

En el año 2012, se desarrolló una investigación de tipo casos y control, que incluyó como población de estudio a 95 recién nacidos menores de 12 horas de vida con manifestaciones clínicas de sepsis o riesgos maternos para sepsis neonatal. Los recién nacidos fueron divididos en 4 grupos, recién nacidos con sepsis probada, recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis, recién nacidos sin infección y recién nacidos con probable sepsis. Se tomaron muestras sanguíneas antes de las 12 horas de vida y luego a las 24 y 36 horas de vida. La investigación concluyó que la combinación de Interleuquina 6, Proteína C Reactiva y Procalcitonina aumentaba la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.<sup>10</sup>

## 1.2 Bases teóricas

En el período neonatal las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Dentro de las cuales, se considera que, la sepsis temprana es la causante de la mayor mortalidad en este período de vida.

La sospecha de sepsis neonatal se basa en la presencia de factores de riesgo unidos a ciertos parámetros clínicos y analíticos inespecíficos, lo que dificulta la valoración para el inicio de la antibiòticoterapia.

Es importante recalcar que el Gold Standard en el diagnóstico de sepsis neonatal es el hemocultivo; sin embargo, la probabilidad de obtener un resultado positivo es baja, no supera 80-85%, por lo que se debe tomar muy en cuenta que, a pesar de tener hemocultivos negativos, si tiene factores de riesgo y presenta sintomatología compatible no se debe descartar la infección.

Para la toma de un hemocultivo en neonatos se recomienda extraer un volumen de 1ml. Con este volumen la sensibilidad del hemocultivo es solo de 30-40%. La sensibilidad aumentaría a un 70-80% si el volumen extraído fueran 3ml. Debido a la dificultad que se tiene en tomar volúmenes mayores por el tamaño/peso del recién nacido y por la inestabilidad hemodinámica que suelen presentar como complicación de la sepsis, en la practica el volumen que se extrae para la muestra es de 0.5ml.

La toma de hemocultivos seriados no soluciona completamente el problema, pero es lo que actualmente se recomienda.<sup>12</sup>

Además, la sepsis neonatal puede tener un origen de transmisión vertical o nosocomial en función de criterios:

- Temporales (precoz < 72 h, tardía > 72 h).
- Epidemiológicos.
- Microbiológicos (vertical: microorganismos presentes en el canal vaginal materno que son adquiridos por vía ascendente o por presentar contacto en el momento del parto; nosocomial: microorganismos procedentes del entorno hospitalario que colonizan al paciente por contacto con personal sanitario o material contaminado).

Según la edad de presentación en el recién nacido, la sepsis neonatal puede ser clasificada en 2 grupos. Se considera sepsis neonatal temprana, a la sepsis cuya sintomatología se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, en donde la forma de contagio es vertical y los gérmenes mayormente encontrados son el Estreptococo del grupo B, Escherichia coli, Klebsiella y Listeria. De igual manera, se considera sepsis neonatal tardía a la sepsis cuya sintomatología se evidencia luego de transcurridas 72 horas de vida, los gérmenes son adquiridos en el periodo post natal, principalmente cocos Gram positivos y Klebsiella<sup>13</sup>

Epidemiológicamente se conoce que ocurren 7.6 millones de muertes en niños por debajo de los 5 años en todo el mundo al año, 40.3% (3.1

millones) son recién nacidos.<sup>14</sup> El 98% de las muertes ocurridas en el periodo neonatal provienen de los países en desarrollo.<sup>15</sup> Se observa que en estos países en desarrollo, la muerte neonatal es de origen infecciosa entre el 8% al 80% de los casos, observándose además que hasta el 42% de muertes ocurridas en la primera semana de vida son de origen infeccioso, es ahí donde la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 49 a 170 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>16</sup>

En nuestro medio el 64% de las muertes infantiles se producen durante el primer mes de vida;<sup>15</sup> siendo la segunda mayor causa de la mortalidad neonatal, el origen infeccioso.<sup>17</sup>

Es de mucha ayuda evaluar los factores de riesgos tanto maternos como neonatales, estos son:

a. Factores de riesgo maternos:

- Ruptura prematura de membranas
- Corioamnionitis
- Colonización vaginal por *Estreptococo agalactiae*
- Infección urinaria sobretodo en el tercer trimestre
- Fiebre intraparto

b. Factores de riesgo neonatales:

- Prematuridad
- Bajo peso al nacimiento

- Asfixia perinatal
- Estancia prolongada en Cuidados Intensivos Neonatales
- Enfermedad de Membrana Hialina

En cuanto a la sintomatología, los recién nacidos no son capaces de expresar enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico. Los signos y síntomas suelen ser muy sutiles, entre los que destacan la inestabilidad térmica, letargo, rechazo al alimento, distensión abdominal, residuo gástrico bilioso, dificultad respiratoria, palidez, síndrome convulsivo, hepatoesplenomegalia, taquicardia, taquipnea, alteración de conciencia, cianosis, ictericia y signos de shock.

Los criterios para realizar el diagnóstico son:

- Sintomatología compatible.
- Hemograma patológico (leucocitosis/leucopenia, relación neutrófilos inmaduros/maduros > 0.2 o inmaduros/totales > 0.16, plaquetopenia).
- Reactantes de fase aguda alterados (Proteína C Reactiva > 10-15 mg/L, Procalcitonina > 3 ng/ml)
- Positividad del Hemocultivo.<sup>18</sup>

El diagnóstico etiológico consiste en el aislamiento del germen en un líquido corporal que normalmente es estéril. Las pruebas a realizar son:

- Hemocultivo, considerado el examen de elección.

- Líquido cefalorraquídeo, 20 a 25% de las sepsis neonatales están asociados a meningitis.
- Urocultivo, teniendo en cuenta que la muestra debe ser tomada por punción suprapúbica o cateterización de la uretra.
- Cultivo de exudados periférico.

Considerando que el resultado del Hemocultivo tarda varios días, en las últimas décadas se vienen estudiando marcadores biológicos, también llamados biomarcadores que logren realizar de manera precoz un diagnóstico certero. Dentro de los marcadores más estudiados tenemos:

a) **Parámetros hematológicos**, la neutropenia, así como un índice elevado de neutrófilos inmaduros/totales podrían hacernos sospechar de una infección, siendo baja la sensibilidad de estas pruebas.<sup>19</sup>

b) **Proteína C Reactiva**, es una proteína en sangre que aumenta como respuesta a un proceso inflamatorio (proteína de fase aguda). Es producida en los adipocitos y en el intestino ante el aumento de Interleuquina 6 luego de ocurrido el estímulo inflamatorio.

Se desconoce aún la función exacta de la Proteína C Reactiva, pero se conoce que actúa activando el complemento e interactúa con las células fagocíticas. Aparentemente es la primera barrera de defensa inmunológica, cumpliendo un rol fundamental en el metabolismo lipídico, favoreciendo la arteriosclerosis y el infarto agudo de miocardio.<sup>20</sup>

La Proteína C Reactiva aumenta sus valores normales a las 6 horas de nacimiento, alcanzando su máximo nivel a las 48 horas.<sup>21</sup> La vida media de Proteína C Reactiva es constante por lo tanto a mayor producción, mayor severidad del problema.

En las primeras 48 horas los valores normales de Proteína C reactiva llegan a 1,5mg/ml. Debemos tener en cuenta, que estos valores pueden incrementarse no solo en cuadros infecciosos, sino también asfisia neonatal, aspiración de meconio, síndrome hipertensivo severo inducido por el embarazo, trabajo de parto prolongado o en casos de hemorragia intracraneal.<sup>22</sup>

c) **Procalcitonina**, es una prohormona, se produce en la tiroides. Es precursora de la calcitonina. Normalmente sus valores son indetectables <0.1ng/ml.

La vida media de la Procalcitonina, en suero es de 25 a 30 horas, pero tiene una elevación fisiológica en las primeras 48 horas de vida, por lo que puede confundir al momento de interpretar los resultados.

Al momento de la infección, la Procalcitonina aumenta de manera más rápida que la Proteína C Reactiva, lo que la convierte en un predictor precoz tanto de gravedad como de mortalidad, sin embargo, esto no se aplica en recién nacidos por el aumento fisiológico que ocurre en las primeras 48 horas de vida.

La Procalcitonina aumenta en caso de infecciones producidas por bacterias, parásitos y hongos. No suele aumentar o aumenta mínimamente en casos de infecciones virales, o cuadros inflamatorios sistémicos graves sin infección. Por lo que se considera que la Procalcitonina es un marcador temprano de sepsis grave.<sup>23</sup>

d) **Interleuquinas**, las más estudiadas son 1-b, 6, 8 y el factor de necrosis tumoral (TNF-a).

La IL-6 es una glicoproteína, la IL-1 favorece su liberación y aumenta por efecto del TNF-a. En el hígado, la Proteína C Reactiva es sintetizada por la IL-6 e IL-1.<sup>24</sup>

La IL-6 alcanza su pico máximo 2 horas después del estímulo bacteriano, por lo tanto, es frecuente encontrar niveles elevados al inicio de los síntomas y previamente a la elevación de la Proteína C Reactiva.<sup>25</sup>

En cuanto a la sepsis neonatal, se llegó a un consenso para definir:

- Sepsis comprobada: sintomatología compatible, alteraciones en los marcadores y hemocultivo positivo.
- Sepsis clínica: sintomatología compatible, alteraciones en los marcadores y hemocultivo negativo.
- Bacteriemia: ausencia de sintomatología compatible, sin alteraciones en los marcadores, pero hemocultivo positivo.

Una prueba diagnóstica, se considera ideal, si la probabilidad de encontrar un verdadero caso positivo es del 100% (sensibilidad), una probabilidad de encontrar a los verdaderos negativos en mayor del 85% (especificidad), una probabilidad de encontrar una prueba positiva en individuos enfermos en mayor del 85% (valor predictivo positivo) y una probabilidad de encontrar una prueba negativa en un individuo sano en un 100% (valor predictivo negativo).<sup>26</sup>

Se considera que una prueba diagnóstica es competente al tener un valor predictivo positivo y una especificidad mayor de 80%. Diversos estudios defienden la idea de que un marcador de sepsis con altos valores en sensibilidad y valor predictivo negativo permite diagnosticar correctamente un caso de sepsis neonatal, permitiendo un tratamiento precoz adecuado, disminuyendo así su mortalidad.<sup>27</sup>

### 1.3 Definición de términos básicos

**Sepsis:** Disfunción orgánica con alta mortalidad producida por una respuesta descontrolada del huésped a una infección.<sup>28</sup>

**Sepsis neonatal:** manifestaciones causadas por la proliferación sistémica de bacterias producida en el periodo neonatal que se demuestra con un resultado de hemocultivo positivo.<sup>29</sup>

**Procalcitonina:** Es una proteína constituida de 116 aminoácidos y constituye la prohormona de la calcitonina producida por las células C parafoliculares de la tiroides. El nivel normal encontrado es de 0.05ng/ml

en personas sanas, se considera que se eleva a las 6-8 horas y tiene una vida media de 24 a 30 horas.

**Proteína C Reactiva:** es una proteína en sangre que aumenta como respuesta a un proceso inflamatorio (proteína de fase aguda). La Proteína C Reactiva no atraviesa la placenta, por lo que su concentración en el recién nacido no se encuentra influenciado por los niveles encontrados en la madre.

Los valores normales de la Proteína C Reactiva en recién nacidos sanos depende de las horas de vida. Al nacimiento es de 5.0mg/L, a las 24 horas de 14.0mg/L y a las 48 horas de 9.7mg/L. Según los estudios, en casos de infección neonatal, la sensibilidad para el diagnóstico es de 43 al 100% y la especificidad de 41 al 92%.

**Sensibilidad:** Capacidad del examen para detectar correctamente la enfermedad. Es la probabilidad de poder clasificar de manera correcta a un sujeto enfermo, es decir, que se obtenga un resultado positivo en la prueba, en un sujeto enfermo.

**Especificidad:** Capacidad del examen para detectar correctamente a los individuos sanos. Es la probabilidad de poder clasificar de manera correcta a un sujeto sano, es decir, que se obtenga un resultado negativo en la prueba, en un sujeto sano.

**Valor predictivo positivo:** Probabilidad de padecer determinada enfermedad al encontrar una prueba positiva.

**Valor predictivo negativo:** Probabilidad de estar realmente sano al obtener una prueba negativa.

## CAPÍTULO II

### HIPÓTESIS Y VARIABLES

#### 2.1 Formulación de la hipótesis

El presente estudio es descriptivo, no se plantearon hipótesis.

#### 2.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Tipo	Escala	Instrumento	Indicador
<b>Sepsis Neonatal</b>	Manifestaciones causadas por la proliferación sistémica de bacterias producida en el periodo neonatal que se demuestra con un resultado de hemocultivo positivo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis o leucopenia.</li> <li>- Índice de neutrófilos inmaduros/maduros &gt;0,2 o inmaduros/totales &gt;0,16.</li> <li>- Trombocitopenia.</li> <li>- PCR &gt;10-15mg/L</li> <li>- Procalcitonina &gt;3ng/ml</li> <li>- Hemocultivo positivo a germen patógeno.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Presencia de síntomas, marcadores biológicos alterados y hemocultivo positivo.</li> <li>2) Presencia de síntomas, marcadores biológicos alterados, pero hemocultivo negativo.</li> <li>3) Ausencia de síntomas o signos de infección, normalidad en los marcadores biológicos y hemocultivo positivo.</li> </ol>	Cualitativa Politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Sepsis comprobada</li> <li>2) Sepsis clínica</li> <li>3) Bacteriemia</li> </ol>
<b>Procalcitonina</b>	Prohormona de la calcitonina producida por las células C parafoliculares de la tiroides.	El nivel normal es de 0.05ng/ml en personas sanas.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) &lt;0.5ng/ml.</li> <li>2) 0.5-2ng/ml. Infecciones víricas e infecciones bacterianas localizadas.</li> <li>3) 2-10ng/ml. Infección bacteriana sistémica.</li> <li>4) Mayor de 10ng/ml. Shock séptico.</li> </ol>	Cuantitativa Continua	De razón	Ficha de recolección de datos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Valor normal.</li> <li>2) Sepsis poco probable.</li> <li>3) Sepsis probable.</li> <li>4) Riesgo de falla multiorgánica.</li> </ol>
<b>Proteína C Reactiva</b>	Es una proteína en sangre que aumenta como respuesta a un proceso inflamatorio.	El nivel normal es <0.8mg/dl.	Valor elevado: >1mg/dl.	Cuantitativa Continua	De razón	Ficha de recolección de datos.	Alta posibilidad de enfermedad bacteriana grave.

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo y diseño de la investigación**

El presente estudio es de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Su diseño fue no experimental y transversal.

#### **3.2 Diseño muestral**

##### **Población**

La población de estudio estuvo compuesta por todos los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, que fueron atendidos en el servicio de neonatología del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, durante los años 2014-2015.

##### **Tamaño de muestra**

Se consideró como tamaño de muestra un muestreo censal durante el periodo señalado

##### **Criterios de selección**

- **Criterios de Inclusión:**

Paciente con diagnóstico de sepsis neonatal hospitalizado en el servicio de neonatología del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, durante los años 2014-2015.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes cuya historia no se encontró completa.
- Pacientes nacidos en otra institución.

### **3.3 Procedimientos de recolección de datos**

La presente investigación utilizó una ficha para recolección de datos, la cual fue llenada con información obtenida de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, hospitalizados en el servicio de neonatología del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, durante los años 2014-2015. (Anexo 2)

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos obtenidos en la ficha de recolección de datos fueron ordenados, procesados y analizados mediante distribución de frecuencias en una computadora utilizando el programa SPSS versión 23. Los datos se presentaron en tablas y gráficas para lo cual se utilizó el programa Excel 2016. Finalmente se procedió a realizar el análisis descriptivo de los resultados.

### **3.5 Aspectos éticos**

El presente estudio no presentó problemas éticos por su tipo y diseño, ya que se basa en la recolección de datos a partir de la historia clínica, por lo que no requirió obtener un consentimiento informado ni la aprobación del comité de ética del hospital.

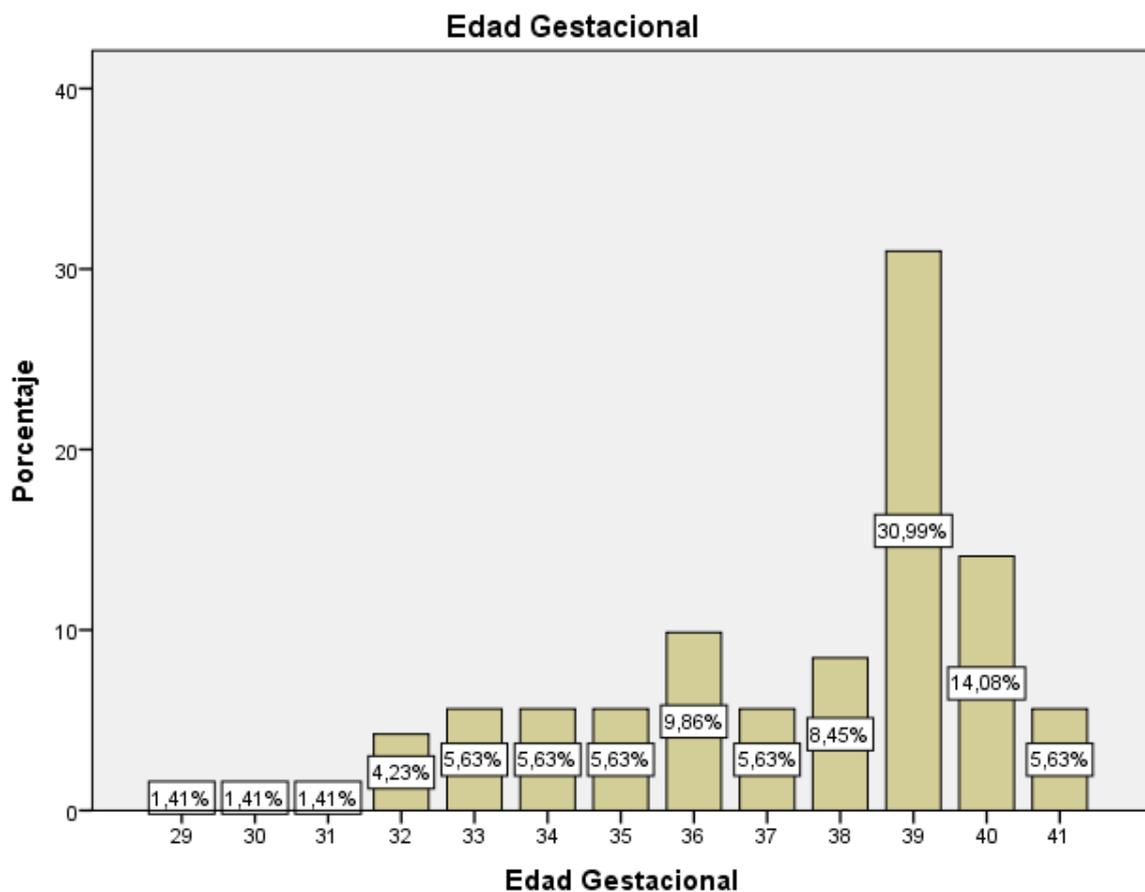
La identificación de los pacientes se mantuvo confidencial y fue de uso exclusivo para el estudio.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, del 01 de enero del año 2014 al 31 de diciembre del año 2015, hubo 647 nacimientos en el servicio de neonatología del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, de los cuales 71 fueron diagnosticados de sepsis neonatal. No fue excluido ningún paciente.

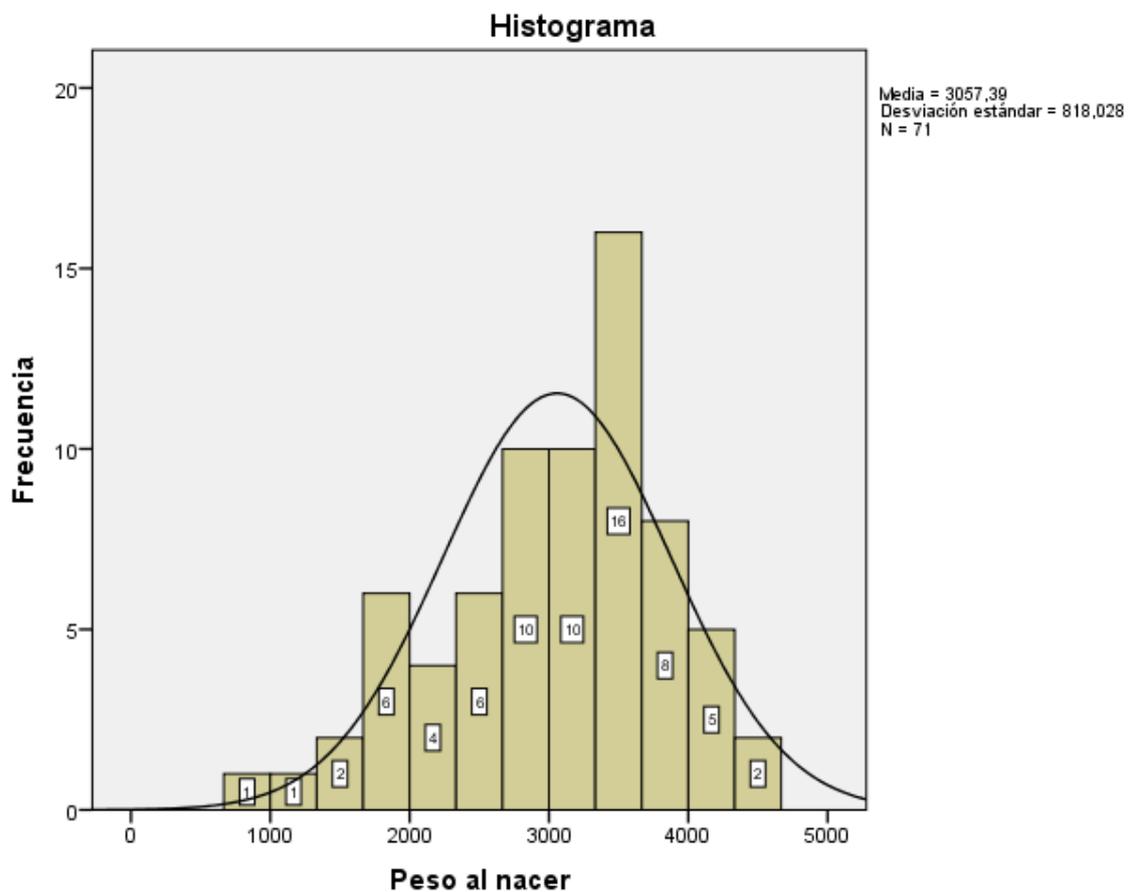
**Gráfico N°1. Edad gestacional en recién nacidos con diagnóstico de sepsis.  
Centro Médico Naval 2014-2015**



La edad gestacional de los pacientes del estudio estuvo comprendida entre las 29 y las 41 semanas de gestación. Con un total de 35.2% de prematuros (menos de 37 semanas) y 64.8% de recién nacidos a término (mayor o igual a 37 semanas).

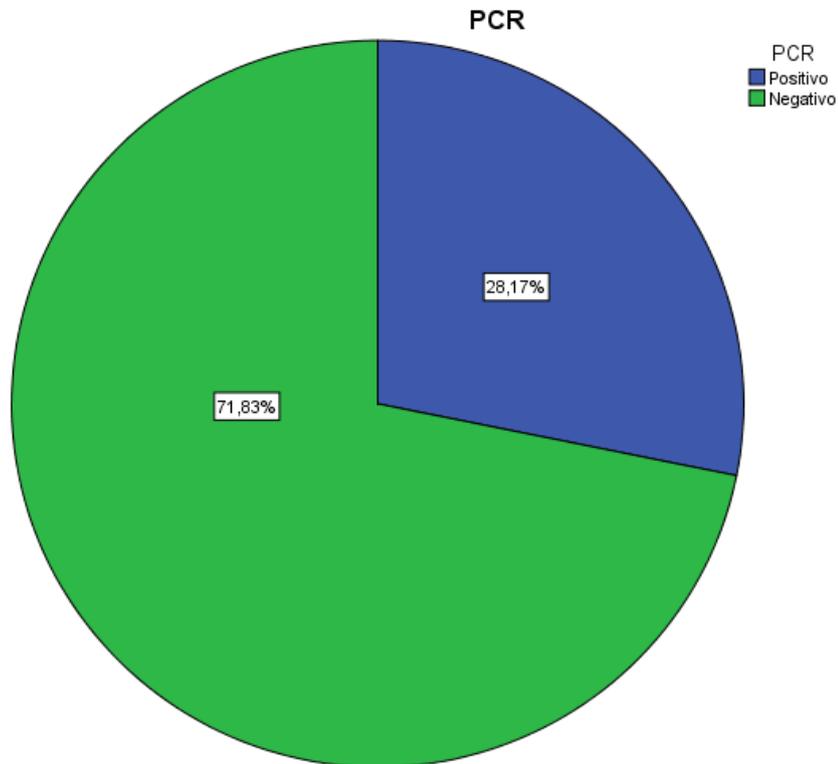
**Gráfico N°2. Peso al nacer en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal.**

**Centro Médico Naval 2014-2015**



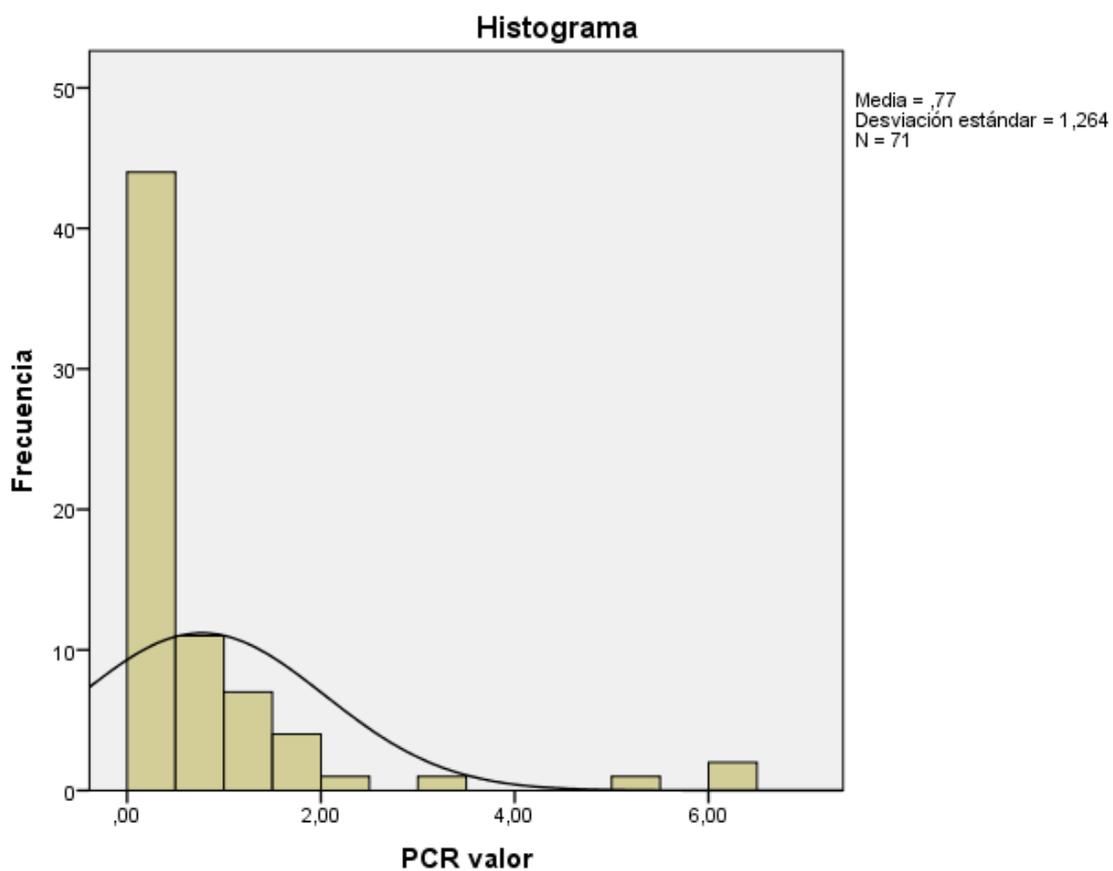
El peso al nacer de los recién nacidos del estudio estuvo comprendido entre 824 gramos y 4640 gramos. Con una media de 3057 gramos, teniendo 15 (21.125) pacientes con un peso menor a 2500 gramos.

**Gráfico N°3. Positividad de la Proteína C Reactiva en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**



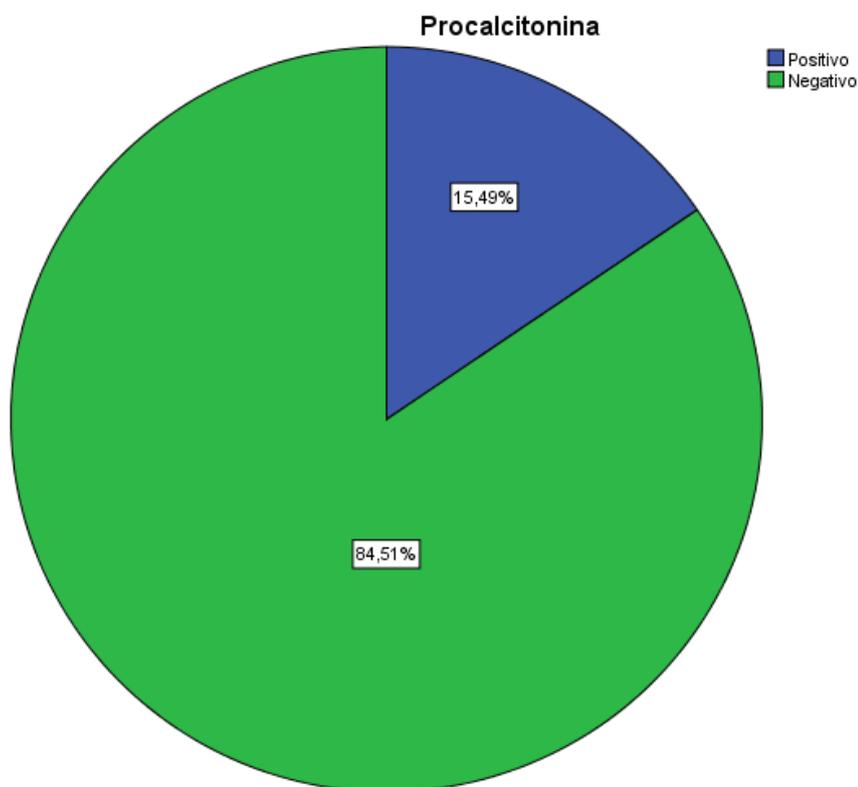
La Proteína C Reactiva se encontró positiva sólo en el 28.17% de los casos (20 pacientes), de los cuales 6 pacientes fueron menores a 37 semanas y 4 pacientes tenían un peso menor a 2500 gramos. De estos 20 pacientes, solo en 1 caso se obtuvo hemocultivo positivo.

**Gráfico N°4. Resultado de la Proteína C Reactiva en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**



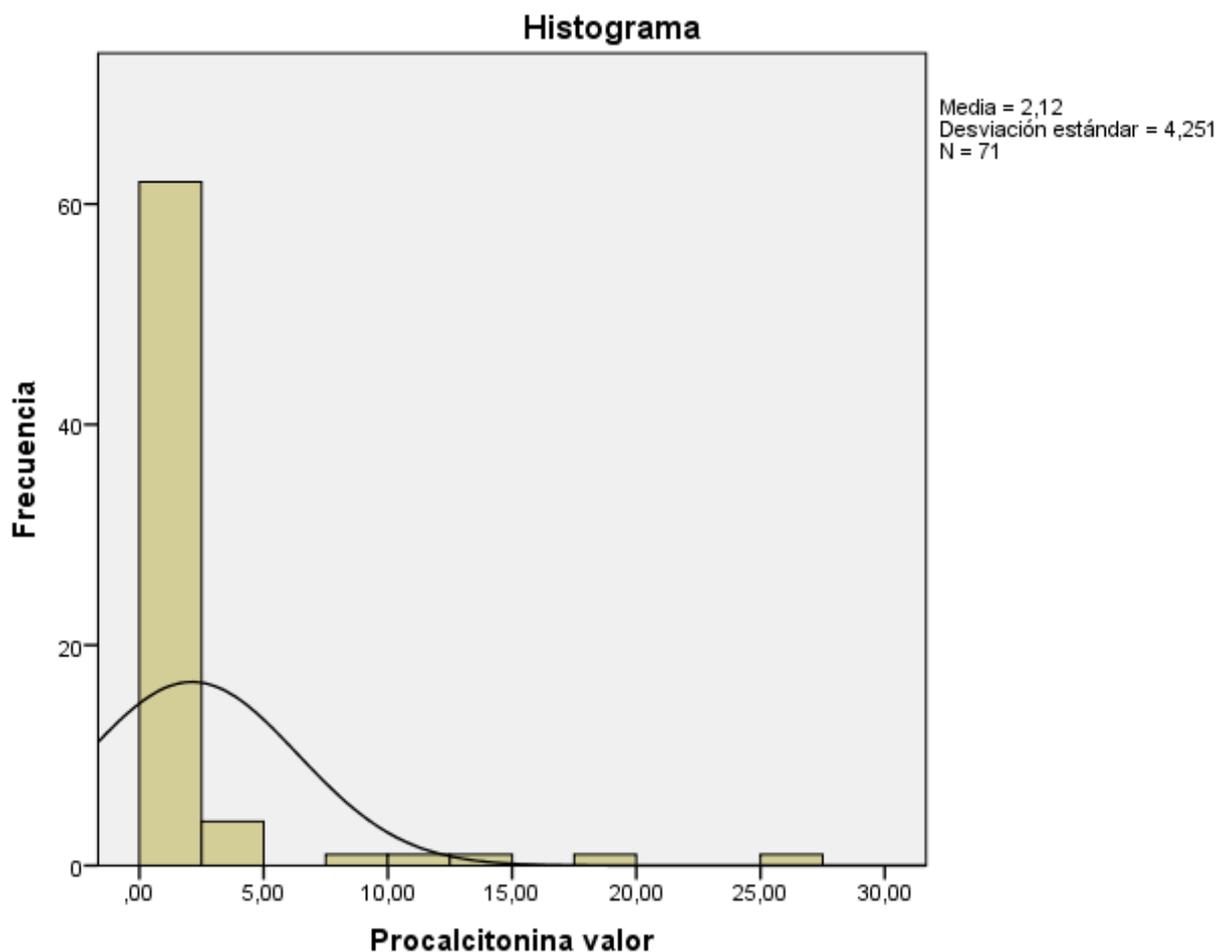
Los valores de la Proteína C Reactiva presentaron una media de 0.77 con una desviación estándar de 1,264. El punto de corte para considerar prueba positiva fue de un valor >1mg/dl.

**Gráfico N°5. Positividad de la Procalcitonina en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**



La Procalcitonina se encontró positiva en el 15.49% de los casos (11 pacientes), de los cuales 4 pacientes fueron menores a 37 semanas y 1 paciente tenía un peso menor a 2500 gramos. De estos 11 pacientes, solo en 3 casos se obtuvo hemocultivo positivo.

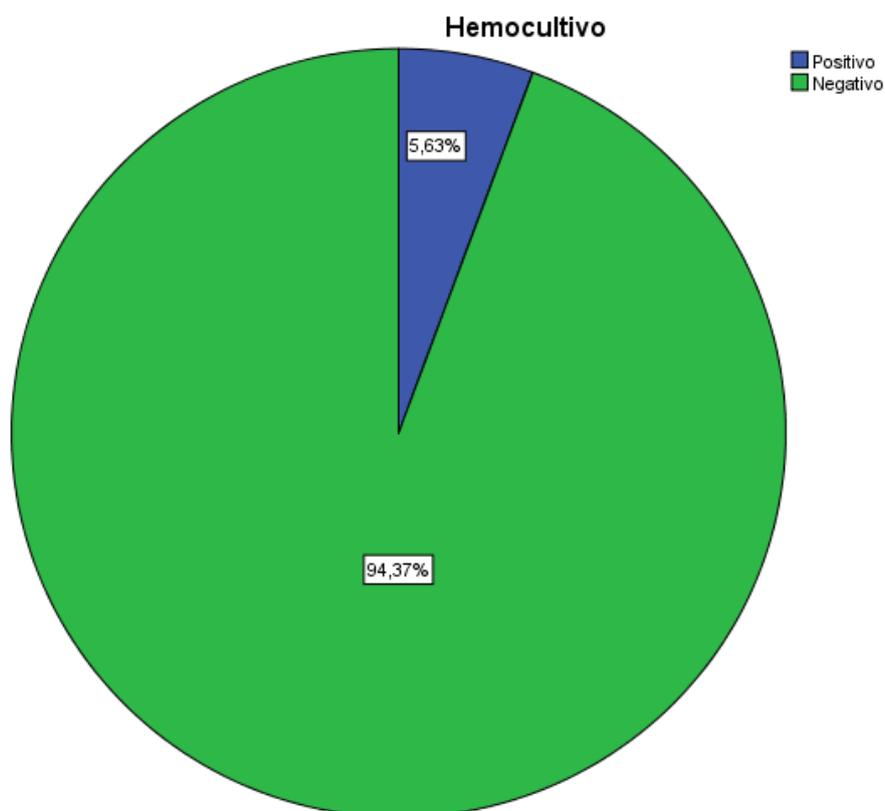
**Gráfico N°6. Resultado de la Procalcitonina en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**



Los valores de Procalcitonina tuvieron una media de 2.12, con una desviación estándar de 4,251.

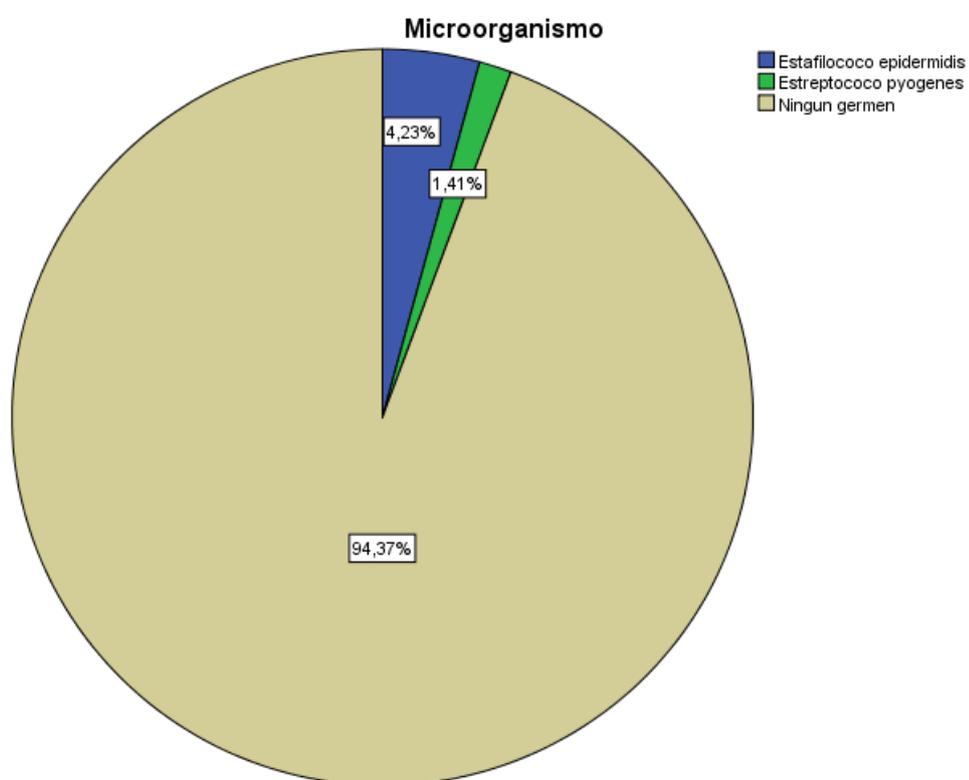
Se considera normal si es <0.5ng/ml, sepsis poco probable cuando tiene 0.5-2ng/ml, sepsis probable 2-10ng/ml y si es >10ng/ml se considera riesgo de falla multiorgánica. Sin embargo, se considera como un estándar de positividad, valores >3ng/ml.

**Gráfico N°7. Positividad del hemocultivo en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**



El hemocultivo se encontró positivo sólo en el 5.63% de los pacientes con manifestaciones clínicas de sepsis neonatal (4 pacientes), de los cuales se encontró que solo 1 de ellos era menor de 37 semanas y ninguno fue menor a 2500 gramos.

**Gráfico N°8. Resultado de hemocultivo en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**



La Prevalencia de sepsis neonatal fue de 5.63%. Identificados con hemocultivo positivo. Los microorganismos encontrados fueron Estafilococo epidermidis y Estreptococo pyogenes.

**Tabla N°1. Sensibilidad y especificidad de la Proteína C Reactiva en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2014-2015**

		Hemocultivo	
		Positivo	Negativo
Proteína C Reactiva	Positivo	1	19
	Negativo	3	48

La sensibilidad de la prueba de Proteína C reactiva que fue utilizado como biomarcador para detectar sepsis en recién nacidos fue de 25% con IC95%: 1.32-78.06%. La Especificidad de este biomarcador en clasificar adecuadamente un recién nacido con sepsis fue de 71.6% con IC95%: 59.12-81.66%. El valor predictivo positivo fue de 5% con IC95%:0.26-26.94% y el valor predictivo negativo fue de 94.12% con IC95%: 82.7-98.4%. Esto significa que en un 5% de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal finalmente se confirmó este diagnóstico con hemocultivo positivo, mientras que de los que no se diagnosticaron sepsis un 71,98% tuvieron hemocultivo negativo.

La Proteína C Reactiva mostró una baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo, sin embargo, mostró una mediana especificidad y un alto valor predictivo negativo.

**Tabla N°2. Sensibilidad y especificidad de la Procalcitonina en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Centro Médico Naval 2015**

		Hemocultivo	
		Positivo	Negativo
Procalcitonina	Positivo	3	8
	Negativo	1	59

La sensibilidad de la prueba de Procalcitonina que fue utilizado como biomarcador para detectar sepsis en recién nacidos fue de 75% con IC95%: 21.9%- 98.6%.

La Especificidad de este biomarcador en clasificar adecuadamente un recién nacido con sepsis fue de 88.1% con IC95%: 77.2%-94.3%. El valor predictivo positivo fue de 27.3% con IC95%:7.3%-60.7% y el valor predictivo negativo fue de 96.3% con IC95%: 89.7%-99.9%. Esto significa que en un 27% de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal finalmente se confirmó este diagnóstico con hemocultivo positivo, mientras que de los que no se diagnosticaron sepsis un 96% tuvieron hemocultivo negativo.

La Procalcitonina mostró una mejor sensibilidad y especificidad que la Proteína C Reactiva, además de un alto valor predictivo negativo.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

El presente estudio evaluó un total de 71 pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, de los cuales se observó que la edad gestacional oscilaba entre 29 y 41 semanas, con una moda de 39 semanas (30.99%). En cuanto al peso se encontró una media de 3057 gramos con una desviación estándar de 818 gramos.

En el caso de la Procalcitonina se encontró positividad del 15.49%, con una media de 2.12 y una desviación estándar de 4.251. Además, se encontró una sensibilidad de 75% y una especificidad de 88%, con un valor predictivo positivo de 27.3% y un valor predictivo negativo de 98.3%.

En cuanto a la Proteína C Reactiva, se encontró positiva sólo en el 28.17% de casos, con una media de 0.77 y una desviación estándar de 1.264. Además, se encontró una sensibilidad de 25% y una especificidad de 71.6%, con un valor predictivo positivo de 5% y un valor predictivo negativo de 94%.

Un estudio publicado en Japón en el año 2016, encontró que la Procalcitonina tenía una sensibilidad de 69.2% y una especificidad de 83.9%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 71.8% y una especificidad de 76.3%.<sup>1</sup>

Otro estudio en Egipto del año 2015 encontró que la Procalcitonina tenía una sensibilidad de 80% y una especificidad de 85.7%, con un valor predictivo positivo

de 84.8% y un valor predictivo negativo de 81.1%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 72.9% y una especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 93.2% y un valor predictivo negativo de 69.7%.<sup>2</sup>

Ese mismo año, en Arabia Saudita, se publica otro estudio en donde encontraron para la Procalcitonina una sensibilidad de 72.5% y una especificidad de 90%, con un valor predictivo positivo de 93.5% y un valor predictivo negativo de 71%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 91.1% y una especificidad de 72.4%, con un valor predictivo positivo de 94.2% y un valor predictivo negativo de 77.7%.<sup>4</sup>

En el año 2014, fue publicado otro estudio donde encontraron para la Procalcitonina una sensibilidad de 75% y una especificidad de 80.68%, con un valor predictivo positivo de 62.22% y un valor predictivo negativo de 88.75%; mientras que la Proteína C Reactiva mostró una sensibilidad de 67.44% y una especificidad de 73.68%, con un valor predictivo positivo de 42.02% y un valor predictivo negativo de 88.89%.<sup>5</sup>

En el año 2012, en Irán, publicaron un estudio donde encontraban para la Procalcitonina una sensibilidad del 75%, con una especificidad del 80%, un valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 75%. Para la Proteína C Reactiva encontraron una sensibilidad del 45%, con una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo de 30% y valor predictivo negativo de 30%.<sup>8</sup>

Se puede observar que el presente estudio mostró para el caso de la

Procalcitonina, una sensibilidad y especificidad muy similar a la de los estudios publicados anteriormente; a diferencia de lo observado con Proteína C Reactiva, en donde nuestro estudio encontró valores para la sensibilidad y especificidad muy por debajo de los estudios publicados.

A pesar de la sospecha clínica, sólo se confirmó el diagnóstico de sepsis neonatal en un 5,63%, que fueron los pacientes con hemocultivo positivo, encontrándose *Estafilococo epidermidis* en un 4.23% y *Streptococo pyogenes* en un 1.41%.

Actualmente no se cuenta con biomarcadores específicos para hacer el diagnóstico de sepsis neonatal. La mayoría de estudios apoya la decisión de utilizar no solo un biomarcador, sino la combinación de varios para hacer el diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal e iniciar tratamiento antibiótico. En el año 2012, Abdollahi demostró que la combinación de Interleuquina 6, Proteína C Reactiva y Procalcitonina aumenta la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.<sup>10</sup>

Es importante resaltar que no existen hasta la fecha estudios que me confirmen o descarten una sepsis neonatal en la etapa inicial, el único examen que logra eso es el Hemocultivo, pero al ser un examen que demora entre 7 y 21 días, es necesario iniciar antibioticoterapia ante la sospecha clínica.

En el presente estudio se encontró una mayor sensibilidad y especificidad para la Procalcitonina, en relación a la Proteína C Reactiva, como lo demuestran la mayoría de estudios publicados anteriormente.<sup>1,2,3,4,5,8</sup>

## CONCLUSIONES

- La Prevalencia de sepsis neonatal en esta investigación fue de 5.63% (4/71) siendo los gérmenes más frecuentes el Estafilococo epidermidis y Streptococo pyogenes.
- La Procalcitonina mostró una mejor sensibilidad y especificidad que la Proteína C Reactiva, además de un alto valor predictivo negativo para la identificación temprana de sepsis en recién nacidos
- La Proteína C Reactiva mostró una baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo, sin embargo, mostró una mediana especificidad y un alto valor predictivo negativo para la identificación temprana de sepsis en recién nacidos

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda incluir el dosaje de Procalcitonina en el protocolo de atención de todo paciente con sospecha de sepsis neonatal por su mayor sensibilidad y especificidad.
- Se recomienda tomar hemocultivos seriados para aumentar la confiabilidad del estudio (sensibilidad y especificidad).
- Identificar técnicas de hemocultivo que requieren cantidades mínimas de sangre en recién nacidos que mejore la detección de gérmenes en sangre.
- Es necesario continuar haciendo estudios para encontrar un biomarcador con mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de sepsis neonatal.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Çelik H, Portakal O, Yiğit Ş, Haşçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int.* 2016 Feb; 58(2):119-25.
2. Mohsen A, Kamel B. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron Physician.* 2015 Aug 10; 7(4):1190-5.
3. Albrich W, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med.* 2015 Oct; 41(10):1739-51.
4. Al-Zahrani A, Ghonaim M, Hussein Y, Eed E, Khalifa A, Dorgham L. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Mar 15; 9(4):388-93.
5. Kordek A, Loniewska B, Podraza W, Nikodemski T, Rudnicki J. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. *Posted by Hig Med Dosw (Online).* 2014 Dec 21; 68:1516-23.
6. Hedegaard S, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2015 Mar; 47(3):117-24.
7. Park I, Lee S, Yu S, Oh Y. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis. *Korean J Pediatr.* 2014 Oct;57(10):451-6
8. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012 Mar; 15(2):777-82.

9. Meem M, Modak J, Mortuza R, Morshed M, Islam M, Saha S. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*. 2011 Dec; 1(2):201-9.
10. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012; 4(1): e2012028.
11. Adair C, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ* 2003 Aug 5; 169 (3):198-203.
12. Zea-Vera A, Turin C, Ochoa T. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014 Apr; 31(2): 358–363.
13. Camacho-Gonzalez A, Spearman P, Stoll B. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2):367–89.
14. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012; 379(9832):2151–61.
15. World Health Organization (WHO) Levels and trends in child mortality Report 2013. Geneva, Suiza: 2013. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/levels\\_trends\\_child\\_mortality\\_2013/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2013/en/)
16. Thaver D, Zaidi A. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1): S3–9.

17. Ministerio de Salud (MINSA) Boletín Epidemiológico N° 16. Lima, Perú: 2013.  
Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletines/2013/16.pdf>.
18. Fernández B, López J, Coto G, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del Recién Nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008; 21: 189-206.
19. Camacho A, Spearman P, Stoll B. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2):367–89.
20. Bamonde L, Caamaño B, Alonso M. La Procalcitonina como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. *Rev ped de atención primaria* 2002; 4 (16):617-30.
21. Hawk M. C-reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Netw* 2008 Mar; 27 (2):117-20.
22. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn J, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003 Jan; 49 (1):60-8.
23. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjian P, Hurtaud-Roux M.F, et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002 Mar; 39 (Pt 2):130-5.
24. Santana R, García-Munoz F, Reyes D, González G, Domínguez C, Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumour necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003; 92 (2):221-7.

25. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 Nov; 16 Suppl 2:13-6.
26. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:229-35.
27. Ng PC, Li K, Wong RPO, Chui KM, Wong AE, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002;51(3):296-303.
28. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
29. Lopez J., Cotallo G., Ramos M. Sepsis Neonatal. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría.* 2007; 36:307-16.
30. Sánchez L, Fernández D. Recién nacido con riesgo infeccioso. Actitud diagnóstica. *An Pediatr Contin.* 2011; 9:239-48 - Vol. 9 Núm.4
31. Roig T, Martínez A, Santurio A, Fernandez A. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. *Rev. Cubana Pediatr* v.81 n.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2009.
32. Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA,* 2016: 315(8): 762-774.
33. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup.

- Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
34. Vincent J, Opal S, Marshall J, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-775.
35. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy M, Seymour C, Liu V, Deutschman C, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA.* 2016;315(8):775-787.
36. Angus D, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851.
37. Chiesa C, Pacifico L, Osborn J, Bonci E, Hofer N, Resch B. Early-Onset Neonatal Sepsis: Still Room for Improvement in Procalcitonin Diagnostic Accuracy Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(30): e1230.
38. Van Herk W, Stocker M, Van Rossum A. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect.* 2016 Jul 5;72 Suppl: S77-82.
39. Bhandari V. Effective Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Sep;3(3):234-45.
40. Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery S, Schollin J. Clinical signs and CPR values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr.* 2010; 99:1635-40.
41. Benitz W. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37: 421-38.
42. Stocker M, Hop W, Van Rossum A. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre

- randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr.* 2010 Dec 8; 10:89.
43. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger T. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology.* 2010; 97:165-74.
44. Lopez S, Perez S. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr* 2006; 65:525-8.
45. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012; 102(1):25-36.
46. Scandizzo H, López R, Busso L, Bernstein J, Blanco M, Zubieta M. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la unidad de terapia intensiva pediátrica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (4): 675-80.
47. Hahn W, Song J, Park I, Kim H, Park S, Oh M. Reference Intervals of Serum Procalcitonin Are Affected by Postnatal Age in Very Low Birth Weight Infants during the First 60 Days after Birth. *Neonatology.* 2015;108(1):60-4.
48. Vasilcan G, Avasiloaiei A, Moscalu M, Dimitriu A, Stamatina M. Procalcitonine--early marker of neonatal infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011 Oct-Dec;115(4):1243-50.
49. Pastor J, Gonzales de Dios J, Urán M, García B, Morena A, Moya M. Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. *An Pediatr (Barc).* 2007;67(6):530-5.

50. Pérez D, López J, Coto G, Diéguez M, Deschamps E, Crespo M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. *An Pediatr.* 2006; 64:341-8.
51. Delanghe J, Speeckaert M. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta.* 2015 Dec 7; 451:46-64.
52. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta* 413 (2012): 1731-6.
53. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra E, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio L, Tormo-Calandín C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva* 2012; 36 (8): 556-62.
54. Köksal N, Harmanci R, Cetinkaya M, Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007; 49:21–29.
55. Naher B, Mannan M, Noor K, Shahiddullah M. Role of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2011; 37:40–46.
56. Sucilathangam G, Amuthavalli K, Velvizhi G, Ashihabegum GA, Jeyamurugan T, Palaniappan N. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing procalcitonin and C-reactive protein. *J Clin Diag Res.* 2012; 6:627–631.
57. Ballot D, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J.* 2004; 94:851–854.

58. Blommendahl J, Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashorn P. Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34:620–622.
59. Arkader R, Troster E, Lopes M, Junior R, Carcillo J, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91:117–20.
60. Fendler W, Piotrowski A. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. *J Paediatr Child Health* 2008; 44:114–18.
61. Wu T, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr* 2013; 162:67-71.
62. Noor M, Shahidullah M, Mutanabbi M, Barua C, Mannan M, Afroza S. Comparison between CRP and IL-6 as early markers of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J* 2008; 17:72–76.
63. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wan C, Renna S, Koval N, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:777–81.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### Matriz de Consistencia

<b>Procalcitonina y Proteína C Reactiva en sepsis neonatal</b> <b>Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, Año 2014-2015</b> Autor: Alicia Namihás Chávez							
PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES				
			VARIABLE	DIMENSIÓN	ESCALA	INDICADOR	
<b>Problema Principal:</b> ¿Cuál es la utilidad del uso de biomarcadores como la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva en sepsis neonatal?	<b>Objetivo General:</b> Identificar la utilidad de la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva en sepsis neonatal.  <b>Objetivos Específicos:</b> *Determinar la sensibilidad de la Procalcitonina y PCR en la detección de sepsis en recién nacidos *Determinar la especificidad de la Procalcitonina y PCR en la detección de sepsis en recién nacidos *Determinar el valor predictivo positivo de la Procalcitonina y PCR en la detección de sepsis en recién nacidos *Determinar el valor predictivo negativo de la Procalcitonina y PCR en la detección de sepsis en recién nacidos	No Aplica.	<b>Sepsis Neonatal</b>	1) Presencia de síntomas, marcadores biológicos alterados y hemocultivo positivo. 2) Presencia de síntomas, marcadores biológicos alterados, pero hemocultivo negativo. 3) Ausencia de síntomas o signos de infección, normalidad en los marcadores biológicos, pero hemocultivo positivo.	Nominal	1) Sepsis comprobada  2) Sepsis clínica  3) Bacteriemia	
			<b>Procalcitonina</b>	1) <0.5ng/ml. 2) 0.5-2ng/ml. Infecciones víricas e infecciones bacterianas localizadas. 3) 2-10ng/ml. Infección bacteriana sistémica. 4) Mayor de 10ng/ml. Shock séptico.		De razón	1) Valor normal.  2) Sepsis poco probable.  3) Sepsis probable.  4) Riesgo de falla multiorgánica.
			<b>Proteína C Reactiva</b>	Valor elevado: >0.8mg/dl.			De razón

TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	ESTADÍSTICA A UTILIZAR
<p><b>Tipo:</b> Observacional, Transversal, Descriptivo y Retrospectivo.</p> <p><b>Diseño:</b> No experimental.</p> <p><b>Método:</b> Cuantitativo.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con diagnóstico de sepsis Neonatal, en el Servicio de Neonatología del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, durante los años 2014-2015.</p> <p><b>Tamaño de la muestra:</b> La muestra será igual a la población total con criterios de inclusión y exclusión.</p>	<p>Técnica: Programa SPSS versión 23.</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos.</p>	<p>Los datos obtenidos en la ficha de recolección de datos serán ordenados, procesados y analizados mediante distribución de frecuencias en una computadora utilizando el programa SPSS versión 23.</p> <p>Los datos se presentarán en tablas y gráficas para lo cual se usará el programa Excel 2016.</p> <p>Finalmente se procederá a realizar el análisis descriptivo de los resultados.</p>

## ANEXO 2

### Ficha de Recolección de Datos

#### I. DATOS GENERALES

1. Ficha N°

2. Fecha de nacimiento

3. Edad gestacional

4. Peso al nacer

#### II. EXAMENES DE LABORATORIO:

1. PCR

2. Procalcitonina

3. Hemocultivo positivo

Sí

No

4. Microorganismo aislado en hemocultivo