

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO
2010 – DICIEMBRE 2013.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA: ROXANA ROJAS RENGIFO.

ASESOR: DR. JUAN CARLOS RAMIREZ LARRIVIERY

TRUJILLO-PERÚ
2014

ASESOR:

DR. Juan Carlos Ramírez Larriviery

TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO
2010 – DICIEMBRE 2013.

JURADO:

PRESIDENTE
Dr. Peralta Chávez Víctor

SECRETARIO

VOCAL
Dr. Olgún Cabrera Wilfredo

DEDICATORIA

A Dios por guiarme a lo largo de toda mi carrera y darme sabiduría en los momentos más difíciles.

A mi madre por el apoyo constante, por ser la mujer más valiente del mundo, sin tu esfuerzo y estímulo no habría llegado tan lejos. Eres el amor más puro que he conocido en mi vida.

A mi padre por el apoyo constante, el conocimiento brindado en todo momento a lo largo de mi carrera, así mismo por ser mi fortaleza incondicionalmente.

A Luis Arteta por formar parte de mis seres queridos y brindarme su comprensión, paciencia y la fuerza necesaria para poder seguir en los momentos más difíciles que se presentaron en todo este tiempo.

A todos los docentes que contribuyeron en mi formación académica brindándome sus conocimientos, paciencia así mismo su tiempo dedicado hacia mi persona con el objetivo de formar un buen médico y sobre todo una buena persona a futuro.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por las bendiciones en mi vida, por permitirme sonreír cada día y haber hecho de cada uno de mis proyectos una realidad. Aun creo que la fe y la buena voluntad son algo divino que nos ayuda a construir una vida mejor.

A mis padres Celso y María, por su amor y apoyo en todo momento.

A Luis Arteta por ser mi apoyo y estar presente en los momentos más difíciles.

A mis maestros, que contribuyeron en mi formación como persona y como médico a lo largo de todo este tiempo.

Al Dr. Juan Carlos Ramírez Larriviery, por su confianza, apoyo y orientación en el desarrollo de la presente tesis.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
TABLA DE CONTENIDOS.....	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT.....	v
INTRODUCCION.....	01
MATERIAL Y METODOS.....	09
DISEÑO.....	11
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	26
RECOMENDACIONES.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	28
ANEXOS.....	30

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la trombocitopenia tiene validez como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa.

Material y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, observacional, en 166 neonatos con sospecha de sepsis. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la variable trombocitopenia. Se aplicó el test de chi cuadrado.

Resultados: La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la trombocitopenia fue de 68%, 87%, 78% y 79% respectivamente. Los gérmenes encontrados con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con sepsis neonatal fueron: *Echerichia coli* (27%); *Klebsiella pneumoniae* (25%); *Streptococo agalactiae* (22%) y *Estafilococo aureus* (16%).

Conclusiones: La trombocitopenia tiene valor como predictor de sepsis neonatal. La presencia de trombocitopenia se asocia significativamente con infección por gérmenes gramnegativos en sepsis neonatal.

Palabras Claves: Trombocitopenia, valor predictor, sepsis neonatal.

ABSTRACT

Objective: Determine if trombocitopenia has value like predictor to neonatal sepsis in Regional Hospital Pucallpa.

Material and methods: Retrospective, observational, diagnosis test study to aplicate in 166 newborns with suspected to sepsis. We calculated the sensivity, specificity, positive and negative predictive value of trombocitopenia. We calculated the chi square test.

Results: Sensibility, especificity, negative and positive predictive value to trombocitopenia were: 68%, 87%, 78% y 79%. respectively. Germs more frequently discovered were: Echerichia coli (27%); Klebsiella pneumoniae (25%); Streptococo agalactiae (22%) and Estafilococo aureus (16%).

Conclusions: Trombocitopenia has value like predictor to neonatal sepsis. Trombocitopenia is associated significatively with infection by gran negative germs in neonatal sepsis.

Keywords: Trombocitopenia, predictive value, neonatal sepsis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco Teórico:

Bajo la denominación de sepsis neonatal se incluye el síndrome clínico constituido por signos y síntomas de infección sistémica, confirmado al aislarse en el hemocultivo, bacterias, hongos o virus; que aparece dentro de los primeros 28 días de vida, aun cuando suele incluirse a las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en Recién Nacidos de Muy Bajo Peso (RNMBP < 1.500 g). La incidencia global varía entre nosocomios en función al nivel de asistencia que desarrollan y las variaciones son notables a lo largo del tiempo. La prevalencia en los neonatos pre termino puede oscilar de 1% para la sepsis de inicio temprano hasta 14% en le sepsis de inicio tardío. Se describen en el neonato dos modelos: la sepsis temprana o de transmisión vertical en las primeras 72 horas de vida y la sepsis tardía o de transmisión nosocomial del quinto día en adelante^{1,2}.

Las sepsis de trasmisión vertical son producidas por agentes etiológicos procedentes del canal vaginal materno, siendo el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto durante el parto. La clínica se inicia en las primeras 72 horas de vida, como una enfermedad sobreaguda y habitualmente es posible constatar la existencia de morbilidad obstétrica que se constituyen en factores de riesgo de infección bacteriana fetal. Los microorganismos documentados con mayor frecuencia son el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) y el *Escherichia coli* (E. coli), que son los que con mayor frecuencia son aislados en el recto y vagina materna al final de la gestación. La tasa de mortalidad oscila entre el 10-30%³.

Las sepsis de transmisión nosocomial son producidas por microorganismos originarios del entorno hospitalario, especialmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), que colonizan al neonato por contacto del personal de salud (manos contaminadas) o a partir de material contaminado. La clínica aparece después de las 72 horas de vida, aunque puede comenzar antes, y en esta variedad se

verifica casi siempre algún factor riesgo relacionado con el empleo de técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento. El grupo de los patógenos responsables de sepsis nosocomial es distinto al de la sepsis vertical, predominando el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) y entre los gram-negativos *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias. En los momentos actuales ha cobrado gran importancia *Cándida spp.* A raíz de la mayor supervivencia de los RNMBP. La tasa de mortalidad es del 10-15%, con especial distribución en las sepsis por gramnegativos y *cándida*⁴.

Las características clínicas de la sepsis neonatal resultan muy diversas y con frecuencia inespecíficas, incluyéndose en su diagnóstico diferencial múltiples entidades mórbidas frecuentes en el período neonatal. De esta manera la **sepsis vertical** (EGB, *E. coli*, *Listeria*) tiene una presentación sobreaguda con fallo multisistémico, distrés respiratorio grave y/o meningitis, por otra parte la **sepsis nosocomial** suele evolucionar de forma más inaparente (sobre todo, las debidas a *S. epidermidis* y *Candida spp.*), resultando en ocasiones difíciles de identificar por producirse sobre enfermedades subyacentes graves tributarias de terapia intensiva, es en quienes muchas veces ya se ha iniciado tratamiento antibiótico. Son signos clínicos sugestivos la presencia de taquicardia inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios o la necesidad de reintroducir soporte ventilatorio sin causa respiratoria aparente⁵.

El diagnóstico etiológico descansa en el aislamiento del microorganismo en un líquido corporal habitualmente estéril, es decir a través de cultivos; sin embargo considerando que la bacteriología tarda muchas horas en ofrecer resultados fiables y que por otro lado no son infrecuentes los resultados falsos positivos a partir de muestras contaminadas; es pertinente disponer de algún abordaje diagnóstico que ofrezca pronta información a fin de orientar la decisión de instaurar o no tratamiento antibiótico^{6,7}.

Con cierta frecuencia la interrogante de si un recién nacido sintomático está o no infectado asocia un grado de dificultad importante dado que el neonato se caracteriza por tener un espectro de síntomas comunes a diversas enfermedades; es en estas circunstancias donde las pruebas laboratoriales cobran relevancia aunque a la fecha no hay una prueba única establecida como segura para descartarla. Los elementos del hemograma como el conteo de glóbulos blancos, de neutrófilos totales, neutrófilos inmaduros y la relación inmaduro/maduro e inmaduro/totales han sido evaluados en varios estudios sobre sepsis neonatal tanto temprana como tardía, con resultados dispares dependiendo del punto de corte utilizado y de la edad postnatal del neonato^{8,9}.

Inicialmente una de las pruebas más utilizadas es el hemograma. La determinación de la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) de los diferentes elementos del hemograma, sobre todo, el conteo glóbulos blancos, de neutrófilos y la relación de inmaduros / maduros, en general varían de acuerdo al punto de corte utilizado. Ottolini y cols han encontrado que el conteo total de glóbulos blancos mayor a 30000 x mm³ y menor a 5000 tuvieron una sensibilidad de 41%, una especificidad de 73%, lo que expresa la escasa utilidad del mismo para descartar sepsis. Otro de los elementos importantes en el abordaje inicial del estudio de sepsis neonatal es el recuento de plaquetas, es sabido que la trombocitopenia es una complicación importante de la sepsis neonatal. En la mayoría de los casos sobre todo en las producidas por bacterias gram negativas, las plaquetas descienden precozmente a inicio de los síntomas, y en general tiene un nadir más pronunciado que en las infecciones causadas por gérmenes gram positivos¹⁰.

Alguna evidencia sin embargo pone en duda la utilidad del recuento de plaquetas como marcador de sepsis, debido a que existen otros factores que influyen en el conteo y plantean que no es útil como predictor de sepsis; otras en cambio reportan una incidencia significativamente mayor de trombocitopenia, en neonatos prematuros, asociándolas a mayor morbimortalidad. Actualmente están en estudio varios marcadores que son evaluados, para mejorar la capacidad de diagnóstico de la

sepsis neonatal, la mayoría de ellos no están disponibles en nuestro país e incluyen mediadores inflamatorios y de activación de linfocitos T que según los resultados preliminares no han demostrado tener capacidad de confirmar sepsis. Resulta así de interés valorar estos parámetros hematológicos que aunque no son muy concluyentes constituyen herramientas útiles para la detección de sepsis neonatal y que junto con la anamnesis y los hallazgos del examen físico, siguen siendo uno de los pilares en la valoración diagnóstica inicial de esta patología^{11,12}.

Charoo en el año 2009 publicó una investigación en la India; cuyo objetivo fue determinar la incidencia de trombocitopenia en neonatos con sepsis de inicio tardío así como la relación de otros parámetros con la respuesta plaquetaria; se incluyeron a neonatos de la unidad de intensivos con sepsis documentada a través de los cultivos correspondientes; de un total de 200 pacientes el 59.5% desarrollaron trombocitopenia; se describe una mayor incidencia de esta condición en aquellos que presentaron concurrentemente sepsis bacteriana y fúngica, en el grupo de sepsis por *Klebsiella* se documentó plaquetopenia en el 60% y en el grupo de sepsis por gram positivos esta se encontró en el 30% llegando hasta el 66% en la sepsis fúngica; fue también más frecuente en el grupo de neonatos prematuros y de bajo peso, finalmente llegó a identificarse una relación entre mortalidad en el grupo que desarrolló trombocitopenia¹³.

Manzoni en el año 2009 publicó un estudio en Italia; cuyo objetivo fue relacionar el recuento plaquetario disminuido con la presencia de sepsis neonatal y relacionarla con un tipo específico de microorganismo, a través de un estudio de cohortes retrospectivo en un grupo de 514 neonatos de muy bajo peso durante un período de 9 años se llegó a identificar sepsis en 197 pacientes (38.3%) y la trombocitopenia definida en este caso tomando el punto de corte de 80000 mm³ se observó en 34 de los 197 pacientes (17.2%); según el tipo de agente la distribución de la misma fue de 19.6% en la de etiología fúngica; 16.4% en la de etiología bacteriana; siendo de 17.6% en los grampositivos y de 15.7% en los gramnegativos; no encontrando diferencia significativa entre estos grupos¹⁴.

Bath en el año 2009 publicó una investigación realizada en la India; orientada a estudiar la respuesta plaquetaria específica y los factores que afectan la supervivencia en neonatos de muy bajo peso al nacer que desarrollaron sepsis; a través de un diseño prospectivo se identificaron un total de 230 casos de sepsis neonatal confirmada, de los cuales en el 20% la etiología fue por gram positivos, 71.6% gram negativos y en el 8.6% por etiología fúngica; observándose trombocitopenia en el 67% de los pacientes, la frecuencia y duración de la misma se asoció más con la etiología por gram negativos y fúngica así como la bacteriemia persistente, la falla multiorgánica y muerte estuvo asociada con esta condición identificándose por ello como un factor predictor de mal pronóstico en este tipo de neonatos¹⁵.

Mannan en el año 2010 publicó una investigación realizada en Bangladesh con la finalidad de comparar la utilidad de marcadores analíticos tales como la proteína c reactiva (PCR) y otros marcadores hematológicos así como el hemocultivo en el diagnóstico de sepsis neonatal; a través de un estudio prospectivo y durante un período de 2 años 100 casos de sepsis sospechada y cincuenta neonatos controles fueron enrolados en la investigación; se describió un incremento de los valores de PCR en el 72% de los casos y en el 4% de los controles; el recuento leucocitario total fue elevado en el 10% de los casos y en el 4% de los controles; en el 50% de los casos con hemocultivo positivo desarrolló trombocitopenia; con lo que concluye que la importancia en el valor diagnóstico de los marcadores fue en orden decreciente para el PCR, el recuento plaquetario y el recuento leucocitario respectivamente¹⁶.

Mezquita en el año 2011 publicó una investigación realizada en Paraguay con la finalidad de realizar un análisis del hemograma, y valorar su utilidad diagnóstica en la sepsis neonatal, a través de un estudio de pruebas diagnósticas, en un total de 209 neonatos tuvieron hemocultivo positivo 30 pacientes ingresados al estudio. Presentaron leucopenia 13 % (4/30) en el grupo de sepsis vs 10% (4/40) en el grupo control, leucocitosis 23% (7/30) en el grupo sepsis vs 35 % (14/40) en el grupo control. Solo 13 % presento neutropenia 4/30 del grupo sepsis y 12,5% (5/40) del grupo control, neutrofilia (>17500) se observó en el 41 %, (13/30) grupo sepsis y 40%

(16/40) del grupo control. Se encontró plaquetopenia (<150000) en el 20 %, (11/30) en el grupo sepsis, y frente a 7,5% (3/40) en el grupo control). Las plaquetas en promedio en el grupo con sepsis fue 200.000 ± 139.897 vs grupo control 340.825 ± 15.0417 ($p=0,0002$). Para la plaquetopenia la S 36%, E de 92 %; VPP 78%; VPN 66%; CP+ 4,5 y CP- de 0,6. El análisis de los verdaderos positivos y los falsos positivos con la curva ROC mostró un área bajo la curva para los leucocitos de 0,50 (IC95% 0,36 - 0,65), para los neutrófilos 0,57 (IC 95% 0,43 - 0,71) y para las plaquetas 0,76 (IC 95% 0,64 - 0,88)¹⁷.

Hornik en el año 2012 en Norteamérica publicó una investigación con la finalidad de evaluar la seguridad diagnóstica del conteo de células sanguíneas total y diferencial en sepsis de inicio tardío en neonatos; utilizando una cohorte de niños con resultados de cultivos y en quienes se realizó la valoración hematológica correspondiente, identificándose al recuento leucocitario total elevado y disminuido, el recuento absoluto de neutrófilos elevado, el índice de neutrófilos maduros sobre inmaduros elevado y el recuento plaquetario disminuido; todos ellos estuvieron asociados con el desarrollo de sepsis neonatal tardía, los valores de especificidad más elevados fueron para el recuento leucocitario tomando los punto de corte de $<1000/\text{mm}^3$ y $>50,000/\text{mm}^3$ alcanzando hasta un 99%; en tanto que la razón de probabilidad positiva fue de 4.1 para el recuento leucocitario inferior a $<1000/\text{mm}^3$ y fue de 3.5 para el recuento plaquetario inferior a $50,000/\text{mm}^3$ ¹⁸.

1.2. Identificación del problema:

La sepsis sigue siendo una de las causas más frecuentes de morbilidad neonatal a pesar de los avances de los cuidados intensivos neonatales y pediátricos. Las primeras guías de práctica clínica, con recomendaciones para la prevención de la infección perinatal (especialmente por *Streptococcus agalactiae*) fueron publicadas en 1962. Desde entonces, la incidencia de sepsis neonatal precoz ha descendido drásticamente. La sepsis neonatal en neonatos a término no ha experimentado esta reducción y se estima de 1,6 por cada 1.000 nacimientos. No se han identificado factores de riesgo

claramente definidos y el pronóstico de estos pacientes sigue siendo infausto. Se postula la posibilidad de que el uso de antibióticos intraparto favorezca que aparezcan nuevos gérmenes como causantes de sepsis precoz o que se produzca un aumento de las resistencias de los gérmenes habituales¹⁹.

La evolución fulminante en los casos de muerte apunta a la necesidad de un diagnóstico y tratamiento rápidos y eficaces. Las técnicas de diagnóstico molecular en tiempo real son inalcanzables para nuestra realidad sanitaria es por esto que aun cuando podrían ser tomadas en cuenta para alertar hacia la gravedad del cuadro en función de la etiología y a un tratamiento más dirigido; en nuestro medio dependemos de valoraciones menos sofisticadas dentro de las cuales contamos con la valiosa ayuda proporcionada por los parámetros del hemograma¹⁹.

1.3. Justificación:

Tomando en cuenta la información presentada; reconocemos la frecuencia creciente de sepsis en los neonatos atendidos en nuestros hospitales y en particular de aquella que se desarrolla durante la estancia hospitalaria del mismo, la que está asociada con la presencia de patógenos más agresivos y con mayor probabilidad de resistencia bacteriana, reconociendo además la dificultad que puede asociar la identificación precoz de ésta condición en un recién nacido que suele presentar comorbilidades que enmascaran el valor de los datos semiológicos que permitiría el diagnóstico oportuno encontramos la necesidad de aplicar elementos adicionales que sean de fácil determinación, acceso universal y poco invasivos que nos den luces sobre la necesidad del inicio de la terapia antibiótica en el conocimiento que la aplicación oportuna de la misma resulta de enorme utilidad en el mejoramiento del pronóstico de este tipo de pacientes; considerando la reciente evidencia respecto a la utilidad del recuento plaquetario; uno de los elementos de valoración hematológica rutinaria de amplio uso en nuestro sistema sanitario; es que nos planteamos la siguiente interrogante:

1.4. Formulación del problema científico:

¿Tiene la trombocitopenia valor como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa?

1.5. Objetivos:

General:

Determinar si la trombocitopenia tiene valor como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa, 2013

Específicos:

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la trombocitopenia como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa.
- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la trombocitopenia como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa.
- Determinar los gérmenes más frecuentes de sepsis neonatal en cultivos positivos.
- Determinar la relación entre recuento plaquetario bajo y el tipo de germen encontrado en los hemocultivos.

1.6. Hipótesis:

H0: La trombocitopenia no tiene valor como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa.

H1: La trombocitopenia tiene valor como predictor de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1. Población:

Población Diana o Universo: El total de neonatos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Pucallpa durante el período Enero 2010-Diciembre 2013.

Población de Estudio: Parte de la población diana que cumplió con los criterios de inclusión.

2.2. Criterios de selección:

2.2.1. Criterios de Inclusión

- Neonatos atendidos durante el periodo 2010 - 2013.
- Neonatos con clínica de sepsis durante su estancia hospitalaria, con o sin cultivo positivo.
- Neonatos en quienes se haya realizado valoración del recuento plaquetario.

2.2.2. Criterios de exclusión:

- Neonatos con patologías relacionadas con alteraciones del recuento plaquetario: trombopenia neonatal aloinmune o autoinmune, anemia de fanconi, trombopenia amegacariocítica, trombosis neonatal, trombopenia inducida por fármacos.
- Neonatos con enterocolitis necrotizante.
- Neonatos hijos de madres con Preeclampsia Severa, Eclampsia, Síndrome de Hellp.
- Neonatos que hayan recibido o cuyas madres hayan recibido fármacos que alteren el recuento plaquetario, heparina, tiazidas, corticoterapia.

2.3. Muestra:

2.3.1. Unidad de análisis: Estuvo conformada por cada uno de los neonatos seleccionados según los criterios de inclusión atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Pucallpa suscritos a esta investigación.

2.3.2. Unidad de muestreo: La historia clínica de cada uno de los pacientes que conforman la unidad de análisis.

2.3.3. Tamaño muestral: Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula²⁰:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Dónde:

n_0 : Tamaño inicial de muestra.

$Z\alpha$: Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

pe : Prevalencia estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (sepsis neonatal) : 0.14(2).

$qe = 1-pe$

$peqe$: Variabilidad estimada.

E : Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (pe) (qe)}{(0.05)^2}$$

$$(0.05)^2$$

$$n_0 = 166$$

2.4. Diseño del estudio:

2.4.1. Tipo de estudio: El presente estudio correspondió a un diseño analítico, seccional, retrospectivo, de pruebas diagnósticas.

2.4.2. Diseño específico:

		SEPSIS NEONATAL	
		Hemocultivo (+)	Hemocultivo (-)
TROMBOCITOPENIA	+	A	B
	-	C	D

SENSIBILIDAD: $a/(a+c)$

ESPECIFICIDAD: $d / (d+b)$

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: $a/(a+b)$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: $d/(c+d)$

2.5. Variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
DEPENDIENTE: Sepsis neonatal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
INDEPENDIENTE: Trombocitopenia	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Si - No
INTERVINIENTES Edad Sexo	Cuantitativa Cualitativa	Discreta Nominal	Historia clínica Historia clínica	Días Masculino - Femenino

2.6. Definiciones operacionales:

2.6.1. Sepsis neonatal:

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por un conjunto de signos y síntomas de infección, asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia) que ocurre en el primer mes de vida. La sepsis neonatal se clasifica en dos tipos dependiendo del tiempo de aparición del cuadro clínico:

- La sepsis neonatal temprana: ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida (para algunos autores hasta los 7 días), se adquiere por transmisión vertical y que es debida generalmente a microorganismos procedentes del canal vaginal materno, siendo el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto durante el parto. Los microorganismos documentados son el *Streptococo beta-hemolítico del grupo B* (EGB) y el *Escherichia coli* (E. coli), aislados en el recto y vagina materna al final de la gestación.
- La sepsis neonatal tardía ocurre entre las 72 horas de vida y el final del periodo neonatal y es causada frecuentemente por microorganismos originarios de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), que colonizan al neonato por contacto del personal de salud (manos contaminadas) o a partir de material contaminado. Los agentes etiológicos son el *Staphilococcus epidermidis* (S. epidermidis) y entre los gram-negativos *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias.

2.6.2. Trombocitopenia: Conteo manual de plaquetas registrado durante las primeras 72 horas de vida del recién nacido y expresados en plaquetas / mm³ (10). Para el presente estudio el punto de corte se estima en 150 000 plaquetas por mm³.

2.7. Proceso de captación de información:

- Se realizó la captación de información de aquellos neonatos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Pucallpa durante el periodo Enero 2010- Diciembre 2013 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos, hasta completar el tamaño muestral requerido.
- Se identificaron las historias clínicas de los neonatos y se incluyeron en el estudio utilizando el muestreo aleatorio simple
- Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1)
- Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño de la muestra de estudio.
- Con la información de todas las hojas de recolección de datos se elaboró la base de datos y se procedió a realizar el análisis respectivo.
- Luego los datos obtenidos fueron editados en un archivo del paquete estadístico SPSS-20.0 para su procesamiento.

2.8. Procesamiento y análisis de datos: El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una computadora Pentium IV con Windows 7 Home Premium y el Paquete estadístico SPSS-20.0. La información fue presentada en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

2.8.1. Estadística Descriptiva: Se determinaron las frecuencias de las variables cualitativas consideradas en el estudio.

2.8.2. Estadística Analítica: Se aplicó el test de chi cuadrado para establecer la relación entre la presencia de sepsis neonatal y el recuento plaquetario. Si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$) se asumieron resultados significativos.

2.8.3. Estadígrafo de estudio: Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la trombocitopenia como predictor de sepsis en neonatos.

2.9. Consideraciones éticas

La información obtenida de los pacientes, fueron tratadas de forma confidencial de acuerdo a los principios éticos actualmente vigentes. Por ser un estudio de pruebas diagnósticas, se utilizó la Declaración de Helsinki II; pero si se contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Regional de Pucallpa y de la Universidad Particular Antenor Orrego.

3. RESULTADOS:

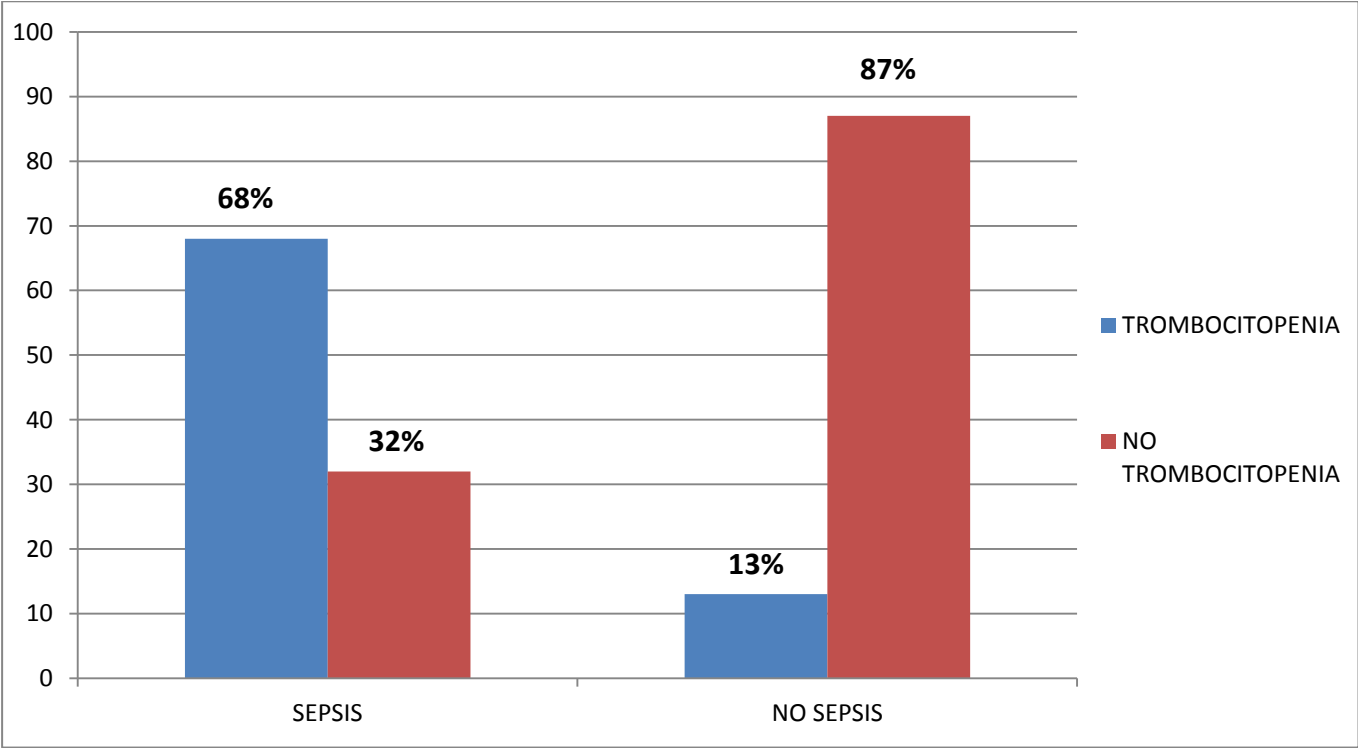
TABLA N° 01: TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013: VALIDEZ DE LA TROMBOCITOPENIA EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL.

Trombocitopenia	Sepsis neonatal		Total
	Si	No	
Si	46 (68%)	13(13%)	59
No	22 (32%)	85 (87%)	107
Total	68 (100%)	98 (100%)	166

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA-Archivo de historias clínicas-2013

- Sensibilidad: 68%
- Especificidad: 87%
- Valor predictivo positivo: 78%
- Valor predictivo negativo: 79%

GRAFICO N° 01.- TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013: VALIDEZ DE LA TROMBOCITOPENIA EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL



La frecuencia de trombocitopenia se observó en el 68% de los casos de sepsis neonatal y en el 13% de los casos sin sepsis neonatal.

TABLA N° 2.- TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013: DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE GERMEN

Tipo de germen	Pacientes con sepsis neonatal (n=68)	
	n	%
Echerichia coli	18	27
Klebsiella pneumoniae	17	25
Streptococo agalactiae	15	22
Estafilococo aureus	11	16
Pseudomonas aeruginosa	5	7
Acinetobacter baumannii	2	3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA-Archivo de historias clínicas: 2013

Los gérmenes encontrados en los hemocultivos fueron: Escherichia coli (27%); Klebsiella pneumoniae (25%); Streptococo agalactiae (22%) y Estafilococo aureus (16%).

GRAFICO N° 02.- TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013: DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO DE GERMEN.

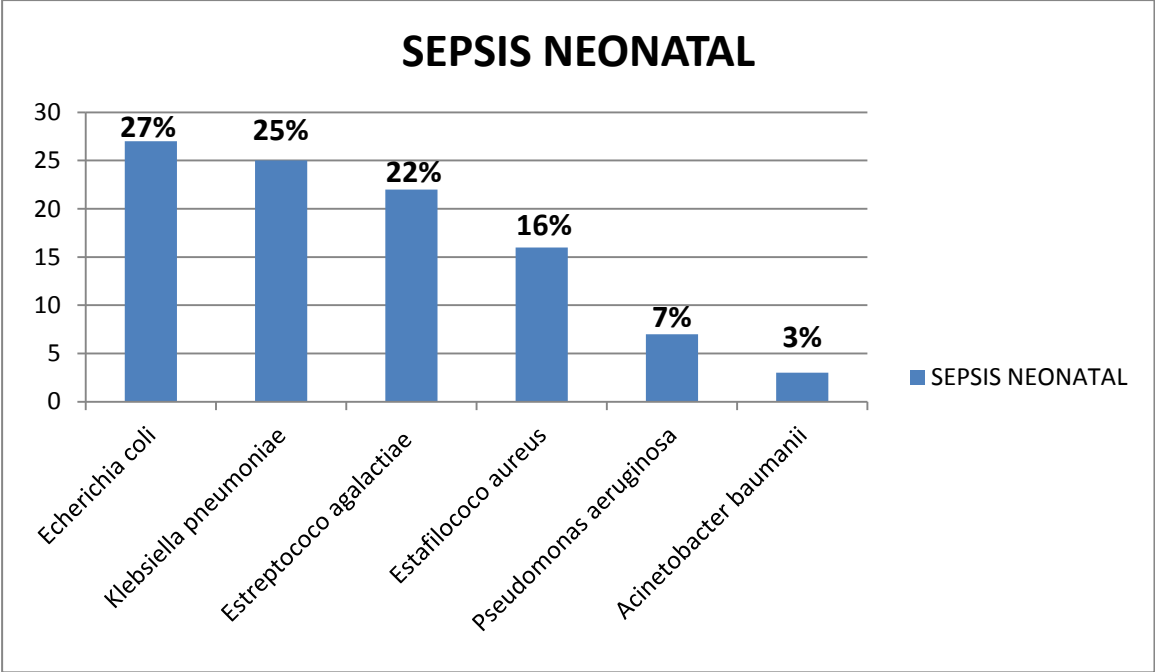


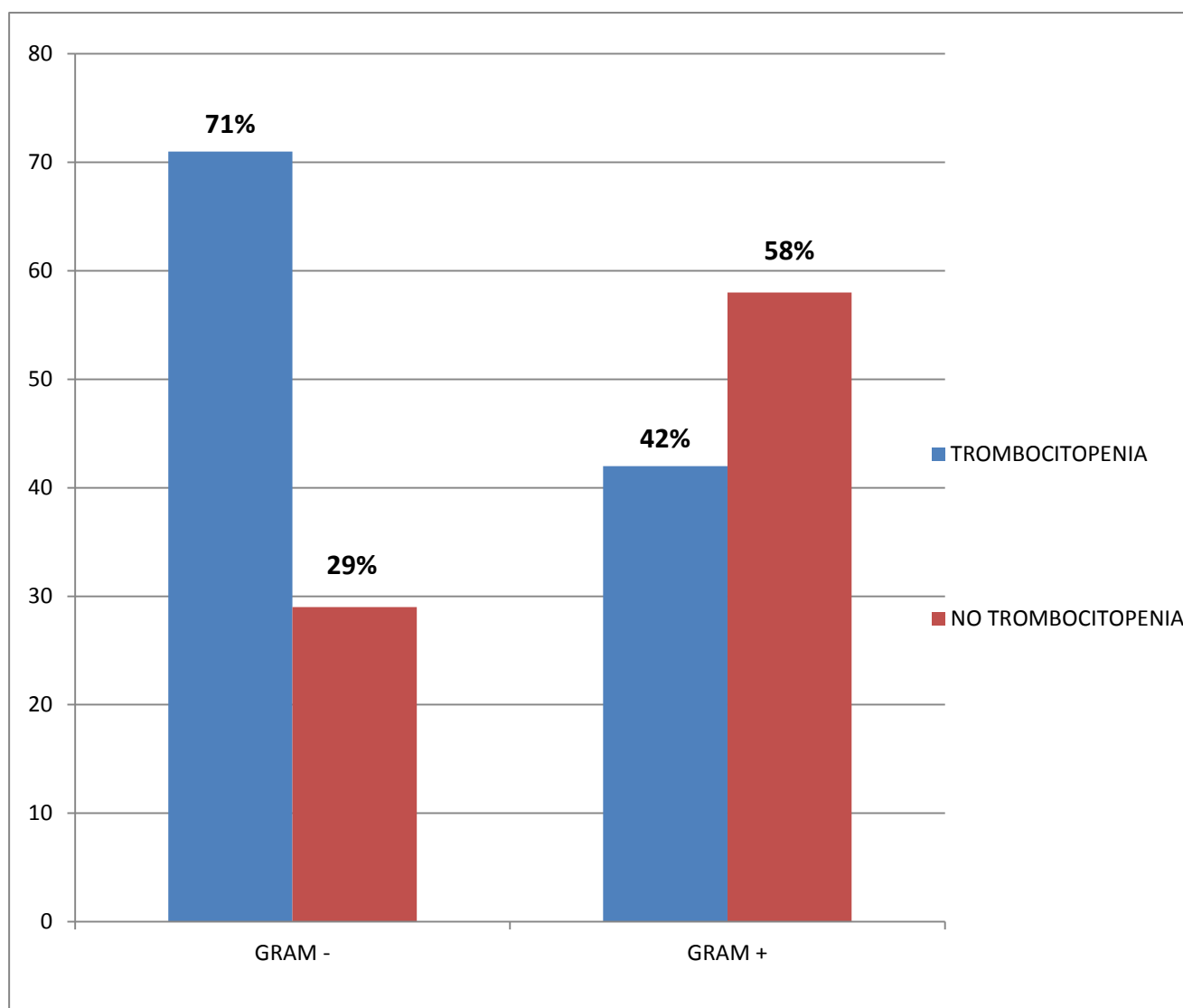
TABLA N° 3.- TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013: ASOCIACION DE TROMBOCITOPENIA CON TIPO DE GERMEN EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL.

Trombocitopenia	Tipo de germen según Gram		Total
	Negativos	Positivos	
Si	30 (71%)	11(42%)	41
No	12 (29%)	15 (58%)	17
Total	42 (100%)	26 (100%)	68

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE PUCALLPA - Archivo de historias clínicas-2013

- Chi Cuadrado: 6.1
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 3.40
- IC al 95% : (1.24 – 5.38)

GRAFICO N° 3.- TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013: ASOCIACION DE TROMBOCITOPENIA CON TIPO DE GERMEN EN PACIENTES CON SEPSIS NEONATAL.



La frecuencia de trombocitopenia se observó en el 71 % de los casos de sepsis neonatal por gérmenes gram - y en el 42% de los casos de sepsis neonatal por gérmenes gram +.

4. DISCUSION:

La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vía de desarrollo. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2 a 8.6 por cada mil nacidos vivos; 27% sucede en el período neonatal.

Cinco millones de pacientes fallecen en el período neonatal anualmente (98% en naciones tercermundistas), la mayoría de ellos por infecciones, prematuridad y asfixia; las infecciones neonatales provocan alrededor de 1.6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis.

En años recientes se han hecho progresos en el entendimiento del desencadenamiento de la trombocitopenias en enfermedades infecciosas, especialmente en el curso de la sepsis, observada en 30 a 50% de pacientes con infección por gérmenes Gram negativos, y en menor por gérmenes Gram positivos. Al parecer, las sustancias que disparan la coagulopatía son componentes de las membranas de estos microorganismos (liposacáridos o mucopolisacáridos), endotoxinas o exotoxinas, propiciando una respuesta inflamatoria sistémica.

El proceso inflamatorio incluye el factor de necrosis tumoral α (TNF α), la interleukina 1- β (IL 1- β), y la interleukina-6 (IL-6), capaces de activar la coagulación y de inhibir la fibrinólisis, siendo la trombina el principal procoagulante que estimula múltiples vías, interactuando con la trombosmodulina para activar la proteína C. Durante la sepsis se encuentra una alteración en la regulación de la trombosmodulina por las citocinas inflamatorias, con reducción de la proteína C.

En cuanto a la distribución de los pacientes con sepsis neonatal según el tipo de germen identificado en este sentido podemos apreciar que predominaron los gérmenes gramnegativos sobre los grampositivos con una frecuencia de 62% y 38% respectivamente así mismo se aprecian gérmenes correspondientes a sepsis temprana y tardía con predominio claro de estas últimas representados por *klebsiella*, *estafilococos*, *pseudomona* y algunos casos de *echerichia coli*; esta tendencia

descriptiva permite tener una idea del perfil microbiológico de nuestros casos de sepsis pero no contribuye en precisar la asociación entre las variables de interés.

Respecto al predominio observado en relación con los gramnegativos sobre los grampositivos en estos últimos 5 años se ha demostrado una creciente proporción de casos de sepsis nosocomial tardía en donde sabemos que el predominio etiológico le corresponde a gérmenes gramnegativos intrahospitalarios y dentro de los casos de sepsis temprana también se ha observado un desplazamiento de la etiología del *Streptococo agalactiae* hacia la *Escherichia coli* y esto estaría directamente relacionado con el uso de la profilaxis antibiótica aplicado a la gestante cuando esta reúne los requisitos correspondientes lo que tiene impacto directo en el control de la sepsis neonatal por *estreptococos del grupo B*.

Respecto a la sensibilidad encontrada para la variable trombocitopenia en nuestra investigación encontramos que ésta alcanzó un valor de 68% y éste resulta cercano al valor obtenido por **Mannan** en el año 2010 quien publicó una investigación realizada en Bangladesh a través de un estudio prospectivo en 100 casos de sepsis sospechada y 50 neonatos controles; informando de trombocitopenia en el 50% de los casos con hemocultivo positivo; también encontramos una tendencia menos similar aun en relación a los hallazgos de **Mezquita** en el año 2011 quien publicó una investigación realizada en Paraguay en 209 neonatos; asignándole a la trombocitopenia una sensibilidad de 36%.

En cuanto al valor encontrado en nuestra investigación en lo que respecta a especificidad el valor encontrado en nuestra serie fue de 87% esto es coincidente con el valor expresado por **Mezquita** en el 2011 en Paraguay y esta coincidencia corresponde a uno de los 4 parámetros que nos permiten concluir si el marcador analítico en estudio resulta de utilidad para la predicción de sepsis en este sentido traduce un tendencia común parcial puesto que la real utilidad de esta categoría trombocitopenia tendrá que verse siempre en el contexto de los otros 3 elementos, pero no deja de ser un punto a favor de su desempeño como predictor de sepsis neonatal.

Respecto al valor predictivo positivo alcanzado en nuestra muestra para trombocitopenia este fue de 78% cifra que resulta idéntica a la encontrada por **Mezquita** y esta nueva coincidencia abona también a favor de nuestros hallazgos tomando en cuenta que para este referente la definición utilizada para definir trombocitopenia tomo en cuenta el mismo punto de corte que el empleado en nuestra investigación que fue el de 150 000 /mm³

En relación al valor predictivo negativo alcanzó el segundo mejor valor de todo el perfil con una cifra de 79% y teniendo como referente de comparación los hallazgos descritos por **Mezquita** en esta oportunidad la coincidencia no es plena puesto este estudio reporta un valor de 66%; sin embargo al observar de manera global los valores obtenidos en nuestra serie y la del estudio en mención, tendríamos que reconocer que en ambos es posible asignar a la trombocitopenia una utilidad en la práctica clínica diaria en la predicción de sepsis neonatal en un determinado contexto de riesgo.

Respecto a la asociación entre la presencia de trombocitopenia y el tipo de germen observado en el análisis muestral; se verifica una tendencia de mayor presencia de esta condición en el subgrupo de pacientes con infección por gérmenes gramnegativos; asociación que resulta siendo significativa en el análisis correspondiente; esto resulta coincidente con las tendencias expresadas por **Charoo** en el año 2009 en la India quien documentó plaquetopenia en el 60% de los gramnegativos y solo en el 30% de los grampositivos; porcentajes que en nuestro estudio fueron de 71% y 42% respectivamente y que resultan coincidentes en cuanto a la brecha existente entre ambas cifras que es lo que finalmente determina su significancia estadística¹³. Resultan de interés también las conclusiones a las que llego **Bath** en el año 2009 en la India; quien a través de un diseño prospectivo en 230 casos de sepsis neonatal observo que la frecuencia de la trombocitopenia y la duración de la misma se asociaron más con la etiología por gramnegativos¹⁵.

5. CONCLUSIONES:

- La sensibilidad, especificidad, de la trombocitopenia en relación a sepsis neonatal fue de 68%, 87%.
- El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la trombocitopenia en relación a sepsis neonatal fue de 78% y 79%. respectivamente.
- Los gérmenes encontrados con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con sepsis neonatal fueron: *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Streptococo agalactiae* y *Estafilococo aureus*.
- Existe asociación entre trombocitopenia e infección por gérmenes gramnegativos en pacientes con sepsis nosocomial.

6. RECOMENDACIONES:

- Estudios prospectivos y con una muestra de mayor tamaño debieran realizarse con la finalidad de corroborar las tendencias encontradas en la presente investigación respecto a la trombocitopenia y su valor como predictora de sepsis neonatal.
- El recuento de plaquetas se constituye en un examen auxiliar de fácil aplicación y acceso y bajo costo para la práctica clínica diaria de la mayoría de centros hospitalarios de nuestro medio y tomando en cuenta la asociación estadística significativa encontrada en el presente estudio debiera usarse como elemento clínico inicial de valoración o despistaje en los pacientes con el perfil clínico de riesgo para sepsis neonatal.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Barbara J, Kleigman R. The high risk infant. In: Nelson Textbook of Paediatrics. 17th edition. W.B.Saunders, Philadelphia 2009: 547-557.
2. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2012 Aug;53(4):228-34.
3. Makhoul I, Sujov P, Smolkin T, Lusky A. "Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey," *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 40 (2):218–224.
4. Escobar G, Li D, Armstrong M, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE. Neonatal sepsis workups in infants > 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2010;106:256-263.
5. Segura C, Arredondo G. Sepsis neonatal. En: Arredondo JL, Figueroa DR, ed. *Temas actuales en infectología.* México D. F.: Intersistemas, 2009: 323-335.
6. Sohn H, Garrett D, Sinkowitz-Cochran R, "Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national pointprevalence survey," *Journal of Pediatrics*, 2010: 139 (6):821–827.
7. Gorbe E, Jeager J, Nagy B. "Assessment of serum interleukin-6 with a rapid test. The diagnosis of neonatal sepsis can be established or ruled out," *Orvosi Hetilap*, 2009: 148 (34):1609–1614.
8. Gordon A, Isaacs D, "Late onset neonatal gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992–2002," *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011; 25(1):125–29.
9. Caldas JP, Marba ST, Blotta MH, Calil R, Morais SS, Oliveira RT. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;84:536-42.
10. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;22:430-34.
11. Singh AS, Dutta S, Narang A. Predictive clinical scores for diagnosis of late onset neonatal septicemia. *J Trop Pediatr.* 2009;49(4):235-9.

12. Khashu M, Osioovich H, Henry D, Solimano A. “Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by *coagulase-negative Staphylococcus* in a neonatal intensive care unit,” *Pediatrics*. 2010;117 (2):340–348.
13. Charoo BA, Iqbal JI, Iqbal Q, Mushtaq S, Bhat AW, Nawaz I. Nosocomial sepsis-induced late onset thrombocytopenia in a neonatal tertiary care unit: a prospective study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2009;2:349-53.
14. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G. Is thrombocytopenia suggestive of organismspecific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int*. 2009;51(2):206-10.
15. Bhat MA, Bhat JI, Kawoosa MS Organism-specific platelet response and factors affecting survival in thrombocytopenic very low birth weight babies with sepsis. *J Perinatol*. 2009 Oct;29(10):702-8.
16. Mannan MA, Shahidullah M, Noor MK, Islam F, Alo D, Begum NA. Utility of C-reactive protein and hematological parameters in the detection of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J*. 2010;19:259-63.
17. Mesquita M, Avalos S, Godoy L. Predictive Value of the Complete Blood Count (CBC) in Neonatal Sepsis. *Pediatr. (Asunción)*. 2011; 38 (1): 23-30.
18. Hornik C, Benjamin D, Becker K. Use of the Complete Blood Cell Count in Late-onset Neonatal Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31 (8):803–807.
19. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HA, HSU Xh, Hung HY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: Characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008; 37:301-6.
20. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2009.p78.

ANEXOS

ANEXO 1

“TROMBOCITOPENIA COMO PREDICTOR DE SEPSIS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA DURANTE EL PERIODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2013”.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Nombres y apellidos: _____

1.3. Edad: _____ días

1.4. Género: Masculino () Femenino ()

II. EXAMENES AUXILIARES:

Recuento plaquetario:.....

Hemocultivo:.....