

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**“PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA EN RECIEN NACIDOS DE MADRE CON CORIOAMNIONITIS.
HOSPITAL BELEN.”**

AUTOR:

Jácono Aquino, Edson Alexander

ASESOR:

Dr. José Jiménez Alcántara.

TRUJILLO – PERÚ

2016

DEDICATORIA

A Dios por brindarme salud y guiarme en alcanzar mis metas.

A mis padres porque gracias a ellos les debo lo que soy.

A mi hermano por su comprensión y apoyo.

A mi hija Adrianita por ser la luz d mi vida y mi fortaleza en mis momentos de debilidad.

A todas las personas que han contribuido en el éxito de la presente investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad privada Antenor Orrego por permitirme forjar como profesional.

A mis maestros por brindarme conocimientos y amistad, guiándome como profesional.

A mi novia Carol por estar a mi lado y su constante apoyo.

A mi asesor Dr. José Jiménez Alcántara, por el inmenso apoyo brindado y tiempo que me brindo para la realización de mi proyecto de investigación.

A mis amigos y compañeros, siempre les tendré un cariño especial.

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIAi

PAGINA DE AGRADECIMIENTOSii

TABLA DE CONTENIDOS.....iii

RESUMENiv

ABSTRACT.....v

INTRODUCCION..... 1

MATERIAL Y METODOS.....8

RESULTADOS..... 16

DISCUSION.....24

CONCLUSIONES.....29

SUGERENCIAS.....30

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....31

Anexos:.....34

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la proteína C reactiva constituye un predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.

Material y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, observacional, en 73 neonatos con sospecha de sepsis. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se aplicó el test de chi cuadrado y exactitud predictiva.

Resultados: Los pacientes con sepsis neonatal presentaron menor edad gestacional, menor peso al nacer y menor puntaje de Apgar en comparación con los pacientes sin sepsis neonatal. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal fue 71.42%, 86.84%, 863.33 y 76.74% respectivamente. La exactitud predictiva de la proteína c reactiva fue 79.45%, asociado a razón de verosimilitud+ 5.43 y razón de verosimilitud- 0.33. Lo cual indica alto valor predictivo.

Conclusiones: La proteína C reactiva constituye un predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.

Palabras Claves: Proteína c reactiva, indicador pronóstico, sepsis neonatal.

ABSTRACT

Objective: To determine whether C-reactive protein is a predictor of early neonatal sepsis in newborns of mother with chorioamnionitis indicator. Belén Hospital Trujillo. 2008-2015.

Material and methods: Diagnostic study, retrospective, observational, 73 neonates with suspected sepsis tests. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value was calculated. chi square test was applied and predictive accuracy.

Results: Patients with neonatal sepsis had lower gestational age, low birth weight and Apgar score lower compared to patients without neonatal sepsis. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of C-reactive protein as a predictor of neonatal sepsis was 71.42%, 86.84%, 863.33 and 76.74% respectivamente. The prognostic accuracy of C-reactive protein as a predictor of neonatal sepsis was 79.45 associated with positive likelihood ratio 5.43 and negative likelihood ratio 0.33. Which indicates high predictive value.

Conclusions: C-reactive protein is a predictor of early neonatal sepsis in newborns of mother with chorioamnionitis indicator. Belén Hospital Trujillo. 2008-2015.

Keywords: C-reactive protein, a prognostic indicator neonatal sepsis.

I. INTRODUCCION

1.1 Marco teórico:

La sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, tanto en el recién nacido a término y en pre-términos.¹

Actualmente, la infección intraamniótica se define como la presencia de un cultivo positivo en líquido amniótico obtenido por amniocentesis, y se denomina corioamnionitis o infección ovular clínica a la presencia de síntomas en una paciente que tiene una infección intraamniótica.²

La corioamnionitis clínica complica entre el 2 y el 11 % de todos los embarazos y en aproximadamente el 5 % de los casos el feto está infectado; es mucho más común en los partos prematuros². Las infecciones neonatales provocan alrededor de 1.6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis.³

En la madre el cuadro clínico clásico de corioamnionitis está dado por el hallazgo de: Temperatura axilar mayor a 37,8°C en dos tomas separadas por una hora, taquicardia fetal con frecuencia cardiaca superior a 160 latidos por minuto, taquicardia materna mayor de 100 latidos por minutos, sensibilidad a la palpación uterina, aumento de la contractilidad uterina, líquido amniótico purulento con mal olor, todos estos síntomas pueden presentarse con membranas rotas e íntegras, tanto en gestaciones de término como de pre-término. Se considera que si una paciente presenta fiebre o más uno de estos criterios clínicos ya se puede hacer un diagnóstico de corioamnionitis clínica.^{4,5,6}

La repercusión de la corioamnionitis en la madre va desde el aborto y parto distócico, incluyendo cesáreas con histerectomía obstétrica, hasta infección puerperal, estado de choque séptico e incluso, la muerte; por su parte, las complicaciones más frecuentes en el feto son: prematuridad, malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, sepsis neonatal, dificultad respiratoria, parálisis cerebral y muerte.^{7,8,9}

La sepsis neonatal es una infección bacteriana invasiva que aparece en las primeras semanas de vida. La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en: sepsis neonatal temprana dentro de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión vertical (ejemplo, la infección por bacterias Gram negativos)^{10,11}. Sepsis neonatal tardía, se presenta luego de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales)^{3,12}. La aparición de infecciones bacterianas neonatales en el periodo perinatal sugiere que los patógenos suelen adquirirse intrauterinamente o durante el parto.^{13,14,15,16}

La tasa de incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre el 0,6 y el 1,2 % de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40 %.^{1,2} En EE.UU. se estima una incidencia de sepsis en neonatos de 56 casos por 100 000 con más de 42 mil casos anuales. En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 por ciento³. En el Perú, luego de la prematuridad que ocupa el primer puesto con 25.1%, la muerte neonatal relacionada a sepsis se estima en 23.5% (299.6 muertes neonatales por cada 100mil nacidos vivos)¹⁷. La principal causa de muerte en la Región La Libertad para el periodo 2011-2012, fueron aquellas vinculadas a la infecciones 25.8% (297.1 neonatos por cada 100 mil nacidos vivos)¹⁷. Las infecciones más comunes son las respiratorias (37 %) y la bacteriemia primaria (25%).¹⁸

Según el mecanismo de transmisión se diferencian dos tipos de infección: “sepsis de transmisión vertical” y “sepsis de transmisión nosocomial”.¹⁹

Las “sepsis de transmisión vertical” son causadas por microorganismos localizados en el canal vaginal materno, produciéndose el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto en el momento del parto. La clínica suele iniciarse en las primeras 72 horas de vida⁴, con frecuencia en forma de enfermedad sobreaguda y habitualmente es posible constatar la existencia de complicaciones obstétricas que se consideran factores riesgo de infección bacteriana fetal. Los gérmenes más habitualmente responsables son estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) y *Escherichia coli* (*E. coli*). Clásicamente estas infecciones se conocen como “sepsis

de comienzo precoz” entendiendo por tales las infecciones que comienzan dentro de las primeras 72 horas de vida.^{14,15,19,20,21,22}

Las “sepsis de transmisión nosocomial” son producidas por microorganismos procedentes del entorno hospitalario, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), que colonizan al neonato por contacto del personal sanitario (manos contaminadas) o a partir de material contaminado. El espectro de los patógenos responsables de sepsis nosocomial es distinto al de la sepsis vertical, predominando entre los Gram-positivos: *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) y entre los Gram-negativos: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias.^{23,24,25.}

Los exámenes de laboratorio más utilizados para el diagnóstico son: la biometría hemática completa, **proteína C reactiva (PCR)**, eritrosedimentación, análisis de orina, hemocultivo, estudio de líquido cefalorraquídeo aun cuando son datos de difícil interpretación (20-23). Los valores de **PCR** normales son < 1,6 mg/L las primeras 48 horas de vida y < 10 mg/L durante el primer mes de vida.^{26,27,28}

La **PCR** es un miembro de la familia de proteínas pentraxina; reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La síntesis extrahepática se origina en neuronas, monocitos y linfocitos. El valor positivo es mayor de 10 mg/L; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa³. De secreción rápida, se eleva ante un estímulo infeccioso o inflamatorio muy por encima de su rango normal. Está demostrada su utilidad como marcador de sepsis bacteriana neonatal.^{29,30,31,32,33,34}

Los valores normales varían según el valor de corte del laboratorio y la edad del RN, pero en general se da como cifra normal hasta 1,5 mg/L. Puede no elevarse en las fases iniciales de la infección, de ahí la conveniencia de su determinación seriada en las primeras 24-48 horas del supuesto proceso infeccioso. La sensibilidad de la determinación de la PCR es bajo al nacer, ya que requiere una respuesta inflamatoria (con la liberación de IL-6) para aumentar las concentraciones de PCR.

La sensibilidad mejora si la determinación primera se hace entre 6 y 12 horas después del nacimiento³⁵. La asfixia y la aspiración de meconio pueden dar concentraciones altas de PCR. Valorada conjuntamente con otras pruebas (relación inmaduros/totales, neutropenia, etc.) posee una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, y el descenso o normalización de los valores de **PCR** puede ser un buen predictor de la eficacia del tratamiento antibiótico.^{30,34,36,37}.

La **PCR** es nuestra prueba clásica, se mide por el método del látex y se puede expresar de dos maneras: en forma **cualitativa**, dando resultados positivos (+), por ejemplo en la fiebre reumática, y negativos (-) en sujetos aparentemente sanos. Como veremos un resultado negativo con esta prueba no significa que no hay **PCR** en sangre de ese paciente, sino simplemente que la concentración es más baja que el límite de detección de la prueba **PCR** cualitativa. La misma se puede medir en forma **cuantitativa** por nefelometría y los valores mínimos detectables varían de laboratorio en laboratorio³⁸. La **PCR** cualitativa parece ser un marcador competente de infección precoz del torrente sanguíneo y del SNC en los neonatos. Se necesita contar con otros marcadores bioquímicos de sepsis para identificar a los recién nacidos con mayor probabilidad de estar infectados, y con medios automatizados de diagnóstico microbiológico para incrementar los aislamientos y acortar el tiempo de detección de los patógenos.^{20,39}

Nabulsi y cols.(Libano.2012) realizó una revisión retrospectiva que incluyó pacientes pediátricos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de la American Universidad de Centro Médico de Beirut (AUBMC), se realizaron 263 pruebas de **PCR** durante el trabajo inicial de presuntos episodios de sepsis neonatal. De ellos, 144/263 (54,8%) fueron positivas y se realizaron las pruebas de **PCR** seriadas, por lo tanto se consideraron basadas en evidencia (BE).La media (SD) de **PCR** número de pruebas realizadas por neonato fue 2,9 (2,7), con un rango de 1-12 pruebas. La gran mayoría de pruebas de **PCR**, tuvieron un impacto en la toma de decisiones clínicas en términos de continuar o detener antibióticos. En los casos restantes, las decisiones de tratamiento se basan en los resultados del cultivo y / o el cuadro clínico del bebé, independientemente del valor de **PCR**.⁴⁰

Popowski y cols.(Francia.2011) Realizaron un estudio hospitalario entre enero de 2004 a febrero de 2006 en dos centros hospitalarios universitarios de referencia. Se investigó el valor predictivo de dicho marcador en neonatos de madres con corioamnionitis clínica. Utilizaron curvas ROC para definir el umbral correspondiente a la sensibilidad pre-especificado de al menos el 90% en relación a estas variables; el único predictor independiente significativo, PCR, en un umbral de 5 mg / L. PCR elevada (≥ 5 mg / L) se asoció significativamente con sepsis neonatal de origen precoz, con sensibilidad del 94% (rango: 73-99), una especificidad del 48% (rango: 43-53), para la predicción de esta enfermedad. Se mostró además que la PCR tenía valor predictivo positivo para sepsis neonatal de inicio precoz, con una sensibilidad del 94% (82-100%) y una especificidad del 47% (42-54%). **PCR** fue el único factor asociado significativamente con la corioamnionitis clínica, y fue linealmente asociada con estos resultados. De los marcadores prenatales probados rutinariamente, una concentración de **PCR** de 5mg/L o más fue el predictor más precisa de sepsis neonatal de inicio precoz, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 47%.⁴¹

La exactitud diagnóstica mejora claramente por el desempeño de las determinaciones de serie y mediante la combinación con los marcadores anteriores tales como interleucinas o procalcitonina. La **PCR** es así particularmente útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar la terapia con antibióticos, aunque nada sustituye a la impresión clínica y el estándar de oro (es decir, los resultados del cultivo). A pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre la **PCR** en recién nacidos, algunos temas aún no se entienden completamente, tales como la influencia de factores no infecciosos en los niveles de **PCR** en salud, así como en los recién nacidos sintomáticos y el papel de la edad gestacional y el peso al nacer.^{40,41,42}

1.2. JUSTIFICACIÓN:

El presente estudio abarca la problemática de infección temprana en recién nacidos de madres con corioamnionitis, ya que los resultados brindados ayudaran a identificar la correlación clínica de sepsis neonatal temprana con **proteína C reactiva** de aquellos recién nacidos; de esta forma evitaríamos las complicaciones indeseadas de la misma.

La **PCR** es buen indicador pronóstico de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis ya que nos permite valorar la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnostica acerca del marcador sérico. Dicho marcador es el más utilizado en el diagnostico serológico de sepsis neonatal en un recién nacido con cuadro clínico característico en los hospitales de nuestra región ya que no se cuenta con marcadores, que al trabajar conjuntamente con la **PCR** indicarían mayor fiabilidad al momento de realizar el diagnóstico. El poco abastecimiento de los laboratorios de los hospitales de nuestra localidad y la falta de recursos financieros para la adquisición de otros marcadores, muestran la utilidad que tiene la **PCR** como marcador único; sin embargo la pruebas seriadas de este último muestras reiteradamente la ayuda que este brinda para el diagnóstico y seguimiento de la infección en los recién nacidos.

1.3.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:

¿Es la **PROTEINA C REACTIVA** predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis en el Hospital Belén de Trujillo en el Período 2008-2015?

1.4.HIPÓTESIS

H1:

La **PROTEINA C REACTIVA** si predice sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis en el Hospital Belén de Trujillo en el Periodo 2008-2015.

Ho:

La **PROTEINA C REACTIVA** no predice sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis en el Hospital Belén de Trujillo en el Periodo 2008-2015.

1.5.OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar si la **PCR** constituye un predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.

Objetivos Específicos:

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.
- Determinar el valor predictivo positivo de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.
- Determinar el valor predictivo negativo de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.
- Determinar la exactitud diagnóstica de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.

II. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

2.1. MATERIAL

POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN UNIVERSO:

Recién nacidos de madres con corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.

POBLACIÓN ESTUDIO:

Igual a población universo que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión y Exclusión de Pacientes Expuestos:

Criterios de inclusión:

- ✓ Recién nacidos vivos de madres con diagnóstico de ingreso de corioamnionitis.
- ✓ Recién nacidos en cuyas historias clínicas se encuentren los datos necesarios para definir las variables de interés.

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos de madres que recibieron antibióticos durante el embarazo.
- Recién nacidos de madres con diagnóstico de diabetes gestacional.
- Recién nacidos de madres con diagnóstico de diabetes antes de gestación.
- Recién nacidos muertos de madres con diagnóstico clínico de corioamnionitis.
- Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía.

2.2. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y DISEÑO ESTADÍSTICO DEL MUESTREO:

✓ Unidad de Análisis:

Recién nacidos con signos de sepsis neonatal temprana y análisis de la **PROTEINA C REACTIVA**, de madres con diagnóstico de corioamnionitis Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.

✓ **Unidad de Muestreo:**

Recién nacidos de madres con diagnóstico de corioamnionitis Hospital Belén. Trujillo

✓ **Marco de Muestreo:**

El cálculo se realizó empleando la fórmula: Calculo de tamaño muestral para variable cualitativa en el que participan dos poblaciones que deben compararse.

Tamaño de muestra

Para nuestro estudio se aplica el tamaño de muestra para Pruebas Diagnósticas:

a. Muestra Preliminar

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{r(p_1 - p_2)}$$

Donde $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ Para una seguridad del 95%

$Z_{\beta} = 0,84$ Para un poder de prueba del 80%

$P_1 = \text{Sensibilidad} = 0,74$

$P_2 = \text{Pr o porcion de Falsos Positivos} = 0,17$

Prevalencia de Positivos = 0,82

Prevalencia de Negativos = 0,62

Luego:

$$r = \frac{\text{Total Positivos}}{\text{Total Negativos}} = 1,32 \quad p = \frac{P_1 + r P_2}{(1+r)} = 0,41$$

$$\text{Asi: } n = \frac{[1,96 \sqrt{(1,66+1)(0,51)(0,49)} + 0,84 \sqrt{(1,66)(0,74)(0,26) + (0,37)(0,63)}]^2}{(1,66)(0,74 - 0,37)^2} = 23$$

Muestra Ajustada

$$n = \frac{n^i}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n^i r / P_2 - P_1 /}} \right]^2$$

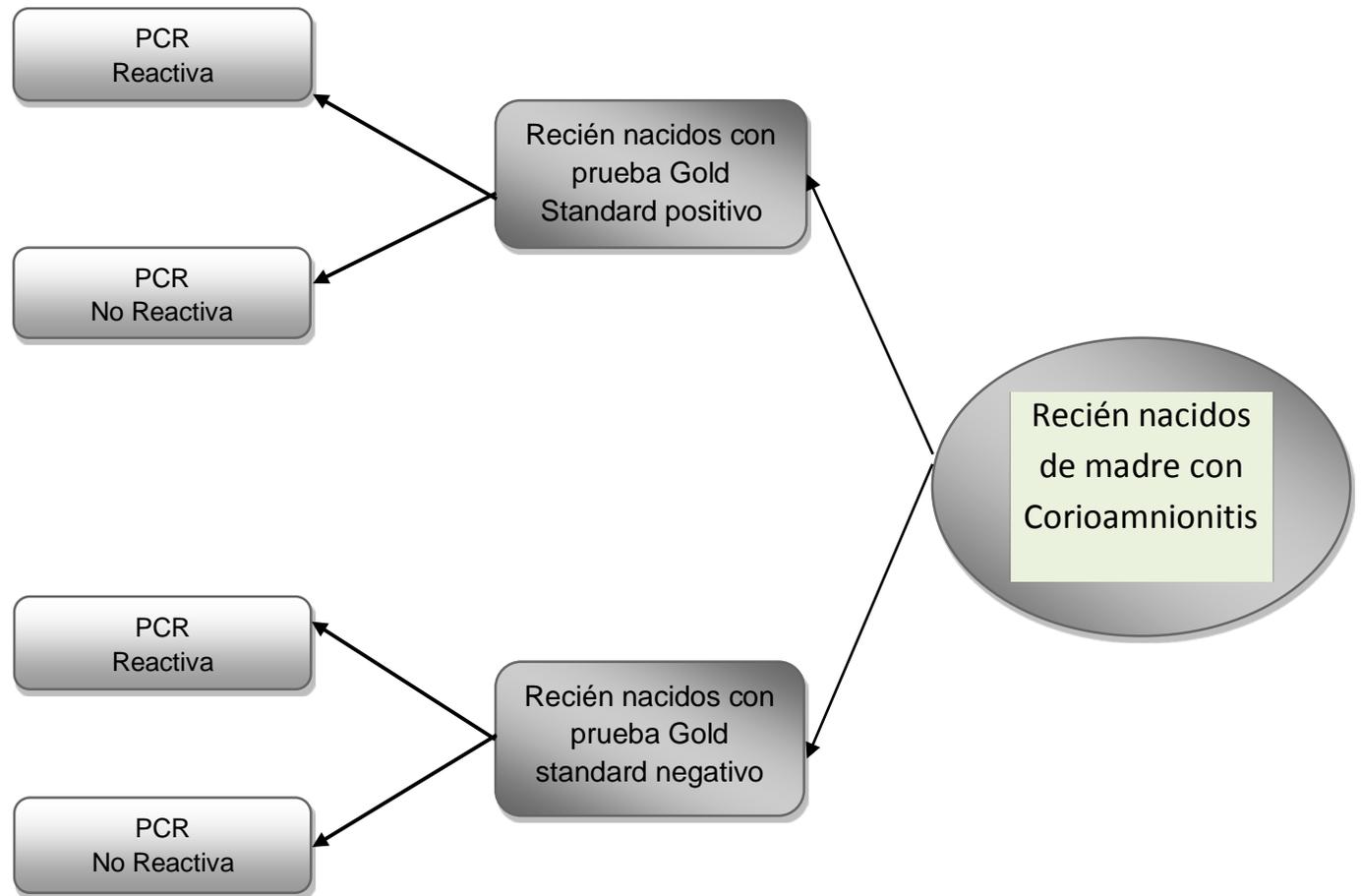
$$n = \frac{23}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(1,66+1)}{23(1,66)/0,74 - 0,37/}} \right]^2 = 73$$

$$n = 73$$

2.3. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio: Se realizó un estudio, analítico, observacional, pruebas diagnósticas, retrospectivo.

El presente estudio correspondió al tipo analítico no experimental u observacional, puesto que la postura de los investigadores solo fue expectante. Así mismo, según la evolución del fenómeno estudiado, el diseño fue de tipo longitudinal ya que las variables que se han medido se efectuaron en un determinado periodo de tiempo (2008 – 2015).



Problema	Objetivos	Hipótesis	Variable(s)
<p>¿Es la PCR predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis en el Hospital Belén. Trujillo en el Periodo 2008-2015?</p>	<p>Objetivo General:</p> <p>Establecer si el PCR constituye un predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.</p> <p>Objetivos Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015. • Determinar el valor predictivo positivo de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015. • Determinar el valor predictivo negativo de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015. • Determinar la exactitud diagnóstica de la proteína C reactiva para diagnosticar sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015 	<p>H1:</p> <p>La PCR si predice sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.</p> <p>Ho:</p> <p>La PCR no predice sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con Corioamnionitis. Hospital Belén. Trujillo. Periodo 2008-2015.</p>	<p>VD:</p> <p>Proteína C reactiva.</p> <p>VI:</p> <p>Recién nacidos de madres con corioamnionitis con Sepsis neonatal temprana.</p>

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable(s)	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones / Indicadores	Sub-Dimensiones / Sub-Indicadores	Índice(s)	Esquema del Marco Teórico
Proteína C reactiva.	<p>La proteína C reactiva (PCR) es miembro de la familia de proteínas pentraxina; es un reactante de fase aguda sintetizado por los hepatocitos; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas.</p> <p>SE RECOMIENDA SOLICITAR PCR EN LOS NEONATOS LUEGO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE NACIDO PARA EVITAR VALORES FALSOS POSITIVOS.</p>	<p>Proteína C reactiva -Negativo: 0 y 6 mg/l -Positivo: 12,24,48,96 mg/l</p>	<p>V <= 6 mg/L V > 6mg/L</p>		mg/L	
Sepsis neonatal temprana	<p>Síndrome clínico que inicia en los primeros tres(3) días después del parto, caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR),</p>	Sepsis neonatal temprana:	<p>Gold standard positivo Gold standard negativo</p>		Periodo menor de tres (3) días	

2.4. PROCEDIMIENTO:

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DATOS:

- Se solicitó autorización a las autoridades correspondientes de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Belén Trujillo – Minsa.
- Se seleccionaron las historias clínicas de recién nacidos de madres con corioamnionitis para llenar la **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Anexo-01)** en función a nuestro problema planteado y objetivos propuestos.
- Revisar que los datos obtenidos cumplan con los criterios de selección (inclusión y exclusión).
- Registro de datos y las variables a determinar.
- Los datos obtenidos se vacían en un archivo Excel 2010.
- Luego los datos son trasladados a una base de datos del SPSS-20 para su procesamiento.

2.5. PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó en una computadora Intel Core i5 con Windows vista y el Paquete estadístico SPSS v. 20. Los datos obtenidos desde las fichas de recolección de datos fueron pasados a una base de datos del programa SPSS v 20.0 y se analizaron en base a Estadística descriptiva, coeficientes de correlación y pruebas no paramétricas. El nivel de significación utilizado para la interpretación de los resultados es $\alpha= 0,05$. Cabe señalar que, para efectos de las correlaciones, se llevaron a cabo los cálculos a partir de los puntajes brutos obtenidos por los sujetos de la muestra.

Estadística Descriptiva:

Los datos fueron organizados y presentados en tablas estadísticas de doble entrada de acuerdo a los objetivos planteados y las variables cualitativas en porcentaje.

En la presente investigación se utilizó las medidas descriptivas de resumen: Frecuencias y porcentajes.

Estadística Inferencial:

Se utilizó en el análisis estadístico para las variables cualitativas la prueba estadística Chi-cuadrado y para las variables cuantitativas, las el test estadístico t de student.. La significancia se mide según cada estadígrafo para $p < 0.05$.

2.6 ASPECTOS ÉTICOS:

El presente proyecto cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, basado en la bioética, aplicamos los siguientes principios:

1. Autonomía: Por el que se debe respetar los derechos de las personas y se obtiene su consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación. Los sujetos no son fuentes de datos sino colaboradores (DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL - 2010).

2. Principio de confidencialidad: “Derecho del paciente de que se respete el secreto en la información proporcionada al médico, durante la relación profesional médico-paciente”.
Derecho a la intimidad.

3. Principio de honestidad: “Valor del ser humano que lo conduce a expresarse y obrar con apego a la ley, a las normas vigentes y a los principios éticos y religiosos”.

- ❖ No se utilizó un consentimiento informado para realizar el proyecto, ya que nuestra investigación no implicó la recolección de datos en los pacientes observados.

III.- RESULTADOS

Durante el periodo de estudio en el Hospital Belén de Trujillo se revisaron 73 casos de recién nacidos de madres con corioamnionitis de los cuales los recién nacidos con sepsis neonatal según la estadística regional se encontró en 297.1 neonatos por cada 100 mil nacidos vivos.

El promedio (\pm DS) de la edad gestacional en los neonatos con gold standard positivo fue de 36.2 ± 4.8 semanas y en los neonatos con gold standard negativo fue de 38.1 ± 4.2 semanas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

El promedio (\pm DS) de peso al nacer en los neonatos con gold standard positivo fue de 2578 ± 568 gr y en los neonatos con gold standard negativo fue de 2988 ± 704 gr, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

El apgar al minuto tanto en los neonatos con gold standard tanto positivo como negativo presentó las siguientes características: un promedio de 6.8 para los neonatos con gold standard positivo y un promedio de 8.4 para los neonatos con gold standard negativo, además estas diferencias fueron significativas ($p < 0.05$).

La muestra estuvo constituida por 35 neonatos con gold standard positivo de los cuales el 40% son del sexo femenino, así mismo 38 neonatos con gold standard negativo donde el 33% representa al sexo femenino.

La edad materna promedio en recién nacidos con gold standard positivo fue de 24.6 ± 5.8 así mismo en la edad materna de recién nacidos con gold standard negativo fue de 26.8 ± 4.7

Tabla N° 01. Características de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal atendidos en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:

Características	Gold standard positivo (n=35)	Gold Standard negativo (n=38)	Significancia
Sociodemográficas			
Edad gestacional:			
- Promedio	36.2	38.1	T student: 2.08 p<0.05
- D. estandar	4.8	4.2	
Peso al nacer:			
- Promedio	2578	2988	T student: 2.26 p<0.05
- D. estandar	568	704	
Apgar al minuto:			
- Promedio	6.8	8.4	T student: 2.14 p<0.05
- D. estandar	3.4	2.8	
Sexo del neonato:			
- Masculino	44(60%)	49(67%)	Chi cuadrado: 2.38 p>0.05
- Femenino	29(40%)	24(33%)	
Edad materna:			
- Promedio	24.6	26.8	T student: 1.24 p>0.05
- D. estandar	5.8	4.7	

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo historias clínicas: 2008- 2015.

Tabla N° 02: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la proteína c reactiva tomado a las “0” horas de vida en recién nacidos de madres con corioamnionitis en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:

PCR 0 horas	Gold estándar		Total
	Si	No	
Reactivo	22	3	25
No Reactivo	13	35	48
Total	35	38	73

- Sensibilidad: $(22/35) \times 100 = 62.86\%$
- Especificidad: $(35/38) \times 100 = 92.11\%$
- Valor predictivo positivo: $(22/25) \times 100 = 88\%$
- Valor predictivo negativo: $(35/48) \times 100 = 72.92\%$

En la tabla N° 2 se valora a la proteína c reactiva tomado a las “0” horas de vida donde se encontró los valores más elevados para la especificidad y valor predictivo positivo con cifras de 92.11% y 88% respectivamente siendo los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo los más bajos con 62.86% y 72.92% respectivamente.

Índice de validez (%)	78.08
Razón de verosimilitud +	7.96
Razón de verosimilitud -	0.4

Para hallar el valor predictivo la prueba debe cumplir con estos 3 parámetros siendo valores que tomando en cuenta que se aplican para un fin predictivo resultan de relevancia clínica.

Tabla N° 03: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la proteína c reactiva tomado a las “12” horas de vida en recién nacidos de madres con corioamnionitis en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:

PCR 12 horas	Gold estándar		Total
	Si	No	
Reactivo	23	6	29
No Reactivo	12	32	44
Total	35	38	73

- Sensibilidad: $(23/35) \times 100 = 65.71\%$
- Especificidad: $(32/38) \times 100 = 84.21\%$
- Valor predictivo positivo: $(23/29) \times 100 = 79.31\%$
- Valor predictivo negativo: $(32/44) \times 100 = 72.73\%$

En la tabla N° 3 se valora a la proteína c reactiva tomado a las “12” horas de vida donde se encontró los valores más elevados para la especificidad y valor predictivo positivo con cifras de 84.21% y 79.31% respectivamente siendo los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo los más bajos con 65.71% y 72.73% respectivamente.

Índice de validez (%)	75.34
Razón de verosimilitud +	4.16
Razón de verosimilitud -	0.41

Para hallar el valor predictivo la prueba debe cumplir con estos 3 parámetros siendo valores que tomando en cuenta que se aplican para un fin predictivo resultan de relevancia clínica.

Tabla N° 04: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la proteína c reactiva tomado a las “24” horas de vida en recién nacidos de madres con corioamnionitis en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:

PCR 24 horas	Gold estándar		Total
	Si	No	
Reactivo	25	5	30
No Reactivo	10	33	43
Total	35	38	73

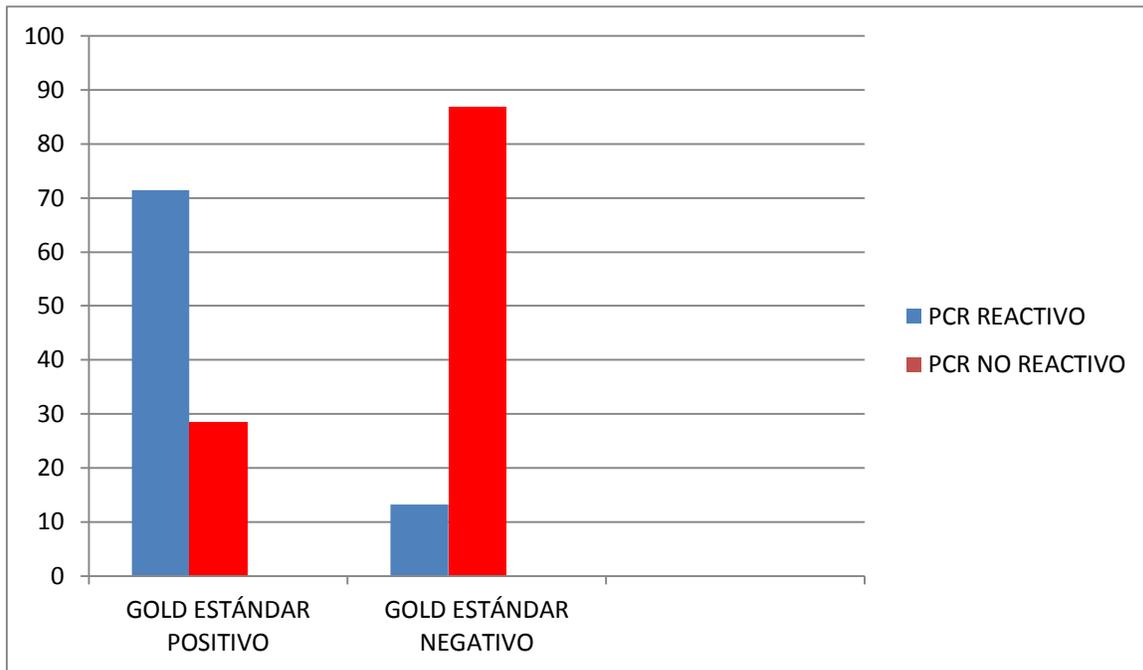
- Sensibilidad: $(25/35) \times 100 = 71.43\%$
- Especificidad: $(33/38) \times 100 = 86.84\%$
- Valor predictivo positivo: $(25/30) \times 100 = 83.33\%$
- Valor predictivo negativo: $(33/43) \times 100 = 76.74\%$

En la tabla N° 4 se valora a la proteína c reactiva tomado a las “24” horas de vida donde se encontró los valores más elevados para la especificidad y valor predictivo positivo con cifras de 86.84% y 83.33% respectivamente siendo los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo los más bajos con 71.43% y 76.74% respectivamente.

Índice de validez (%)	79.45
Razón de verosimilitud +	5.43
Razón de verosimilitud -	0.33

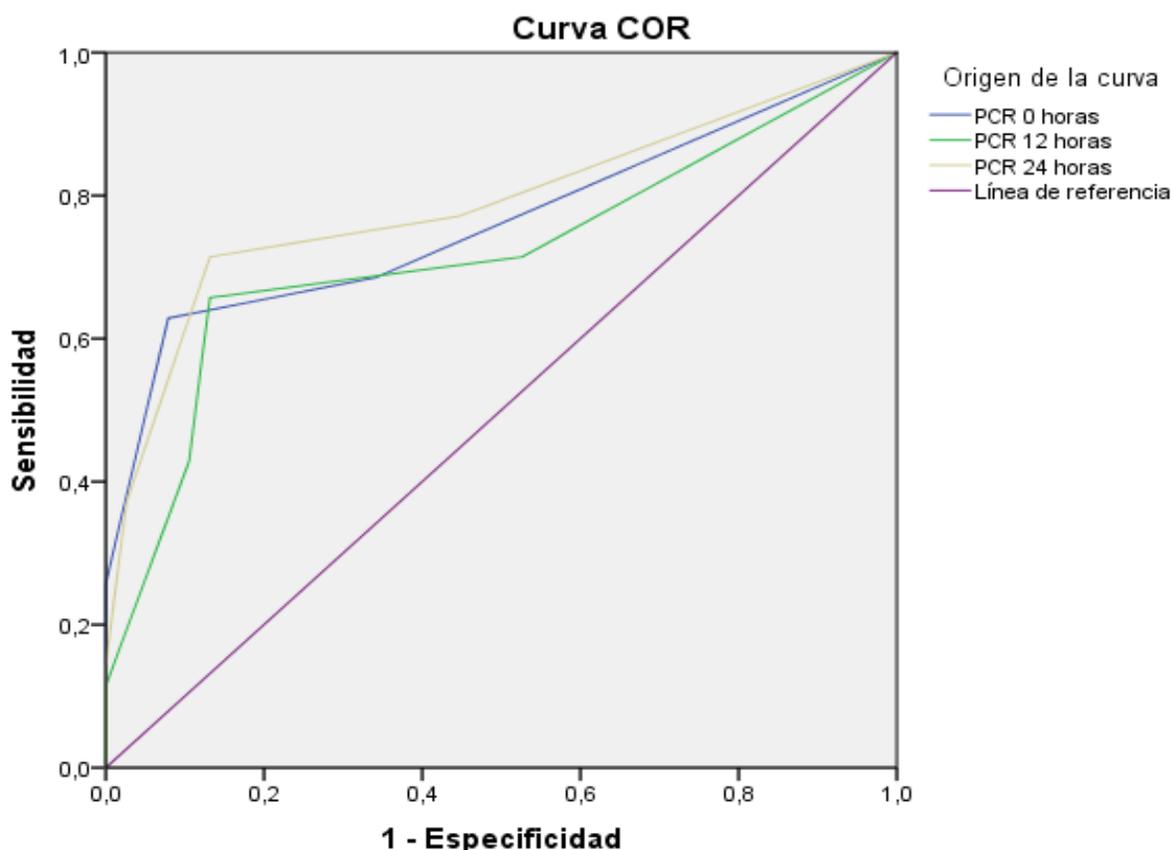
Para hallar el valor predictivo la prueba debe cumplir con estos 3 parámetros siendo valores que tomando en cuenta que se aplican para un fin predictivo resultan de relevancia clínica.

Grafico N° 01: Sensibilidad, especificidad de proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:



La frecuencia de PCR reactivo en pacientes con gold standard positivo (sensibilidad) fue 71.42% mientras que la frecuencia de PCR no reactivo en pacientes con gold standard negativo (especificidad) fue 86.84%.

Grafico N° 02: Curva ROC para la proteína C reactiva tomada a las “0”, “12” y “24” horas de vida en recién nacidos de madres con corioamnionitis en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Variables de resultado de prueba	Área	IC 95%
PCR 0 horas	0.762	0.647 – 0.878
PCR 12 horas	0.720	0.596 - 0.843
PCR 24 horas	0.788	0.677 - 0.898

Se muestra la Curva ROC de la proteína C reactiva tomada a las “0”, “12” y “24” horas de vida en recién nacidos de madres con corioamnionitis donde se evidencia que no existe un punto común donde las 3 gráficas se intersectan.

Tabla N° 05: Coordenadas de la curva ROC para la proteína C reactiva tomada a las “0”, “12” y “24” horas de vida en recién nacidos de madres con corioamnionitis en el Hospital Belén Trujillo en el periodo 2008-2015:

Variables de resultado de prueba	Coordenadas de la curva			
	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad	Especificidad
PCR 0 horas	-1.00	1.00	1.00	0.00
	3.00	0.69	0.34	0.66
	9.00	0.63	0.08	0.92
	18.00	0.26	0.00	1.00
	36.00	0.11	0.00	1.00
	72.00	0.03	0.00	1.00
PCR 12 horas	97.00	0.00	0.00	1.00
	-1.00	1.00	1.00	0.00
	3.00	0.71	0.53	0.47
	9.00	0.66	0.13	0.87
	18.00	0.43	0.11	0.89
	36.00	0.11	0.00	1.00
PCR 24 horas	49.00	0.00	0.00	1.00
	-1.00	1.00	1.00	0.00
	3.00	0.77	0.45	0.55
	9.00	0.71	0.13	0.87
	18.00	0.37	0.03	0.97
	36.00	0.14	0.00	1.00
PCR 24 horas	72.00	0.03	0.00	1.00
	97.00	0.00	0.00	1.00

Prueba de homogeneidad de áreas: Chi cuadrado: 0.9779 (p = 0.3227)

En la tabla N° 05 se evidencia las coordenadas de las gráficas de la Proteína C reactiva, tomadas a las “0”, “12” y “24” horas de vida de recién nacidos de madres con corioamnionitis, referenciadas en la gráfica N° 02. Estas coordenadas además evidencian un punto en común “9” que representaría el nivel mínimo que es requerido para su positividad y validez predictiva (9mg/l).

IV.- DISCUSION

La sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, tanto en el recién nacido a término y en pre-términos, en muchas ocasiones con compromiso notable de los cuidados intensivos neonatales y el amplio uso de antibióticos. La repercusión de la corioamnionitis en la madre va desde el aborto y parto distócico, incluyendo cesáreas, hasta infección puerperal, estado de choque séptico e incluso, la muerte^{7,8,9}. La PCR se mide por el método del látex y se puede expresar en forma cualitativa y en forma cuantitativa³⁸. La PCR cualitativa parece ser un marcador competente de infección precoz del torrente sanguíneo y del SNC en los neonatos.

En la investigación se pretende dar a investigar la **proteína C reactiva** como predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madres con corioamnionitis. En base a nuestros resultados podemos manifestar que en nuestro medio, dicho marcador resulta de importancia debido al impacto que este tiene en la toma de decisiones como en muchas veces no se le daba tanto valor. Muchos de los estudios muestran valores cercanos a nuestros resultados los cuales nos orientan a pensar que su población estudiada tiene grandes características semejantes aun cuando cuentan con otras medidas preventivas y protocolos mayores estandarizados.

En el presente trabajo inicialmente se consideraron como variables intervinientes de interés como la edad gestacional, el peso al nacer y el Apgar al minuto de nacido; respecto a esta variables se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin sepsis neonatal; por otro lado también se tomaron en cuenta las condiciones edad materna y

género del recién nacido; observando que la distribución de las mismas es idéntica en el grupo de pacientes con y sin esta infección; con diferencias no significativas; esto caracteriza una condición de uniformidad y representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos.

En este sentido nuestra investigación es coincidente con los hallazgos de **Prieto** en Argentina en el 2011 **Popowski y cols.** en Francia en el 2011 **Nabulsi y cols.** en Libano en el 2012 ;quienes también observaron diferencias significativas entre los neonatos con y sin sepsis neonatal en relación a la edad gestacional y al peso al nacer; con promedios significativamente inferiores en el grupo con infección.

En cuanto a la influencia de la menor edad gestacional y peso al nacer en la aparición de sepsis, es posible reconocer un sustento teórico para estas asociaciones, tomando en cuenta en primer término el hecho de haber trabajado con una población especial constituida por gestantes con corioamnionitis; en este contexto es lógico suponer que un estado de prematuridad y bajo peso, los cuales condiciona una situación de inmadurez del sistema inmunológico del neonato, el cual tiene muchas posibilidades de ser colonizados por los patógenos maternos y de responder a ellos a través de unos mecanismos de defensa aún ineficientes, propiciando el estado de sepsis correspondiente. Si bien es cierto la asociación entre estas variables y la sepsis neonatal no es parte de nuestro problema de investigación, enfatizamos su interpretación como partes de los hallazgos de nuestro estudio.

Posteriormente se estudió la reactividad del PCR y si interés en predecir sepsis neonatal tomando las muestras en distintos momentos de vida (“0”,”12” y “24” horas) del recién

nacidos de madres con corioamnionitis. En este sentido se encontró una sensibilidad 60-70%, un especificidad 86-90%. Serie en la que podemos identificar con el trabajo de **Bustos** en el 2011 en España determinaron la utilidad de la proteína C reactiva en 50 recién nacidos de muy bajo peso y con sospecha de sepsis encontrando 76,0 % sensibilidad y un 79,2% especificidad⁴¹. Tomamos en cuenta una especificidad menos a la tomada en nuestra serie; esto tendría que ver con la característica de nuestra población respecto al antecedente de corioamnionitis materno, lo cual implica mayor frecuencia de sepsis neonatal en nuestra muestra. Esto resulta relevante para la PCR puesto que al ser aplicado en nuestra determinada población, lo cual pretende predecir, es esperado que este valor se incremente.

A su vez al analizar la PCR como predictor se encontró que su utilidad es 79 % en nuestro estudio (asocia índice de validez, razón de verosimilitud + y razón de verosimilitud negativa -). Hacemos referencia a **Prieto** en Argentina en el 2011 en donde estudio a 879 pacientes de unidad de cuidados intensivos en donde encontro que la utilidad predictiva recidía, para el curso de muerte, en alrededor de 76.7%⁴⁴. En este caso el referente se desarrolla en un contexto de características semejantes a la nuestra al tratarse de un país sudamericano, emplea diseño diferente y tamaño muestral mucho mayor. Sin embargo la utilidad de la PCR fue mortalidad mientras que en nuestro estudio el desenlace de interés fue la presencia o ausencia de sepsis, en tal sentido no es posible establecer una comparación directa.

Mostramos también las tendencias expresadas por **Popowski y cols.** en Francia en el 2011 quienes realizaron un estudio hospitalario en dos centros universitarios de referencia; en neonatos de madres con corioamnionitis clínica; la PCR elevada se asoció

significativamente con sepsis neonatal donde se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.61 con un punto de corte de 5 mg/L el valor predictivo para este marcador tuvo una sensibilidad de 71% y especificidad de 47%. Nuestro estudio muestra áreas bajo la curva de 0.762-0.788 y un punto de corte de 9mg/L con una sensibilidad de 60-70% y una especificidad 86-90%⁴¹. El estudio en mención se desenvuelve en una realidad poblacional muy diferente, siendo una valoración contemporánea dentro de un contexto idéntico al nuestro por tratarse de gestaciones complicadas con corioamnionitis; en tal sentido se aprecia cercanía al valor de sensibilidad; sin embargo nuestro estudio tiene mayor especificidad lo cual nos indica una mayor utilidad en nuestro medio a pesar de contar con el PCR semi-cuantitativo. Se evidencia gran utilidad de este marcador independiente del momento de toma de la muestra (“0”, “12” y “24” horas de vida) para predecir sepsis neonatal.

Cabe señalar que en las fuentes obtenidas de las historias clínicas de recién nacidos con sepsis neonatal de madres con corioamnionitis se observó que el marcador utilizado es la **PCR** semi-cuantitativa y no la **PCR** cuantitativa. Al ser consultado, en nuestro hospital, el motivo de la diferencia en este marcador, nos indicaron que el segundo marcador no figura en la relación de pruebas reactivas que se puede acceder como pruebas de screening por lo que no se utiliza la PCR cuantitativo sino la PCR semi-cuantitativo la cual si se encuentra cubierta en el **SITEMA INTEGRAL DE SALUDS (SIS)** ya que no todos los pacientes se encuentran en la posibilidad de acceder a esta debido al alto costo.

En nuestro estudio analizamos la utilidad de la PCR para predecir sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madres con corioamnionitis. En este sentido al aplicar la curva ROC y obtener áreas bajo la curva con valores semejantes analizamos dichas

áreas(0.762 área obtenida bajo la curva de PCR a las “0” horas de vida, 0.72 área obtenida bajo la curva de PCR a las “12” horas de vida y 0.788 área obtenida bajo la curva de PCR a las “24” horas de vida) obtenemos como resultado un chi cuadrado de 0.9779 ($p = 0.3227$) lo que demuestra que no hay significancia entre estos; es decir que el valor predictivo de sepsis neonatal de este marcador biológico es idóneo independientemente de las horas establecidas según guías clínicas para el momento de la extracción de muestra. Estos resultados amplían los trabajos realizados por Hofer y Prieto^{42,44}. En donde se interpreta que el valor predictivo de la PCR es independiente del momento con un 85% de validez.

Resultan también de utilidad las conclusiones a las que llega **Nabulsi y cols.** en Libano en el 2012 realizaron una revisión retrospectiva en neonatos; se realizaron 263 pruebas de PCR durante el trabajo inicial de presuntos episodios de sepsis neonatal; observando que la gran mayoría de pruebas de PCR, tuvieron un impacto en la toma de decisiones clínicas en términos de continuar o detener antibióticos ($p < 0.05$)⁴⁰ En este sentido el referente se desarrolla en una población con algunos elementos sociodemográficos comunes por tratarse de un país en vías de desarrollo; observando coincidencia con nuestro análisis al reconocer la utilidad de la proteína c reactiva y el énfasis respecto a la utilidad del mismo para la toma de decisiones terapéutica; que es finalmente el objetivo práctico de este tipo de investigaciones.

V.- CONCLUSIONES

- 1.- La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal fue 71.42%, 86.84%, 863.33 y 76.74% respectivamente.

- 2.- La exactitud pronostica de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal fue 79.45%, asociado a razón de verosimilitud+ 5.43 y razón de verosimilitud- 0.33. lo cual indica alto valor predictivo.

- 3.- La proteína C reactiva constituye un predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis.

- 4.- Los pacientes con sepsis neonatal presentaron menor edad gestacional, menor peso al nacer y menor puntaje de Apgar en comparación con los pacientes sin sepsis neonatal.

- 5.- No se apreciaron diferencias significativas en relación a edad materna, sexo del neonato entre pacientes con y sin sepsis neonatal.

VI.- SUGERENCIAS

- 1.** Nuevos estudios multicéntricos prospectivos y con mayor tamaño muestral en posteriores series debieran llevarse a cabo para corroborar la asociación predictiva de significancia observada para este marcador analítico en el contexto patológico correspondiente.
- 2.** Considerando que el dosaje de PCR se constituye en una valoración factible de realizar de manera sencilla y económica en nuestro medio sanitario sería conveniente protocolizar su aplicación en neonatos hijos de madres con corioamnionitis como elemento inicial de valoración con miras a precisar el valor predictivo de enfermedad en estos pacientes.

VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis. An old problem with new insight. *Landes Bioscience* 2014. 5(1): 170–178.
2. Ferrer R, Robles A, Pérez MA, Crespo E. Corioamnionitis clínica e histológica. Revisión bibliográfica. *Revista Médica. Granma. Multimed* 2014. 18(1).1-11.
3. Coronel W, Pérez C, Guerrero C. Sepsis neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. octubre-diciembre 2009; 23(90): 57 – 68.
4. Hornik C, Fort P, Clark R. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev* 2012. 88(2): 69–74.
5. Rincon M. Magdaleno F. CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA Y MORBIMORTALIDAD NEONATAL: APROXIMACIÓN AL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2010; 75(3): 172 – 178.
6. Howman R. Charles A. Inflammatory and Haematological Markers in the Maternal, Umbilical Cord and Infant Circulation in Histological Chorioamnionitis. *PLoS ONE* 2012; 7(12): 1-8.
7. Ríos C, Navia MP. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal 2010:1-6.
8. Hyun J. Namgung R. Positive Maternal C-Reactive Protein Predicts Neonatal Sepsis. *Yonsei Med Journal* 2014. 55(1):113-117.
9. Van de Laar R. Van der Ham. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011.147: 124–129.
10. Abdollahi A. Shoar S. 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):1-7.
11. Islas L. Cardiel L. Septicemia neonatal temprana. *Revista Mexicana de Pediatría* 2012; 79(1); 12-17.
12. Li Z, Xiao Z, Li Z, Zhong Q. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(8):693-699.
13. Argilagos G, Arañó JF, Pérez M. Impacto materno-perinatal de la corioamnionitis. *MEDISAN* 2012; 16(1):49 – 55.
14. Nasr A, Allam G, Neonatal infections in Saudi Arabia: association with C-reactive protein,CRP-286 (C>T>A) gene polymorphism and IgG antibodies. *Nasret al. BMC Immunology* 2013; 14(38): 1-11.
15. Selimovic A, Skokic F, Bazardzanovic M. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52: 139-144.
16. Reis J. Figueiredo D. Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. Volume 2014: 1-10.
17. Vargas-Machuca J. Tavera M. Carrasco M. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos 2011 – 2012. *Dirección General de Epidemiología* 2013.

18. Fernández N, Duque de Estrada J, Díaz F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. Hospital Provincial Docente Ginecoobstétrico de Matanzas. 2009
19. Ibáñez A. Coto GD. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN. BOL PEDIATR 2010; 46(1): 125-134.
20. Santana C. Avances en le diagnostico de sepsis neonatal. BSCP Can Ped 2010. 28(1): 91-95.
21. Chan G, Lee A, Baqui A. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med 2013. 10(8): 1 – 20.
22. Alam M. Saleem A. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membranes in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. J Infect Dev Ctries 2014; 8(1): 67-73.
23. Wynn J, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. Clin Perinatol 2010; 37(2): 307–337.
24. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How Can the Microbiologist Help in Diagnosing Neonatal Sepsis?. Hindawi Publishing Corporation. International Journal of Pediatrics. Volume 2012. 1-14.
25. Satar M. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. The Turkish Journal of Pediatrics 2012; 54(5): 449-457.
26. García del Rio M. Sepsis verticales. situación actual. Hospital Materno-Infantil. Málaga. Infecciones bacterianas del recién nacido. Pediatría Integral 2010; 5(4): 373-388.
27. West B, Peterside O. Prospective evaluation of the usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. West et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2012; 1(22): 1-5.
28. Hotoura E. Giapros V. Pre-inflammatory Mediators and Lymphocyte subpopulations in Preterm Neonates with Sepsis. Inflammation 2012; 35.
29. Cetinkaya M. Ozkan H. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. Journal of Perinatology 2009; 29: 225–23.
30. Valverde J, Farías E. SEPSIS. FACTORES DE RIESGO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO. Revista de la Facultad de Medicina 2010; 30(1): 68-72.
31. Kwang Y. Cho H. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64 and C-reactive protein as a single test for the early detection of neonatal sepsis. Korean J Pediatr 2012; 55(1):11-17.
32. Meem M. Modak J. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. Journal of Global Health. December 2011; 1(2):201-209.
33. Prashant A. Vishwanath P. Comparative Assessment of Cytokines and Other Inflammatory Markers for the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis–A Case Control Study. PLoS ONE 2013; 8(7): 1-9.
34. Edmond K, Zaidi A. New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. PLoS Med. March 2010. 7(3) :1-8.
35. Richard A. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. 2012; 129(5): 1006 – 1015.

36. Bersani I. Use of Early Biomarkers in Neonatal Brain Damage and Sepsis: State of the Art and Future Perspectives. *BioMed Research International* 2015: 1-10.
37. Roig Alvarez T, Martínez A. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. *Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro»* 2009. 1-11.
38. Montoreano R. La Proteína C reactiva: de la infección a la predicción. *Salus: Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.* 2012 .6(3).
39. Orfali JL. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Revista Pediatría Electrónica. CHILE* 2010; 1(1): 25-31.
40. Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *Nabulsi et al. BMC Pediatrics* 2012; 12(140): 1-7.
41. Popowsky T, Goffinet F, Maillard F. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *Popowsky et al. BMC Pregnancy and Childbirth* 2011; 11(26): 1-9.
42. Hofer N, Zacharias E. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25–36.
43. Bustos R, Araneda H, Bancalari A. Procalcitonin, C reactive protein and white blood cell count in newborn of very low birth weight with late neonatal sepsis. *An Pediatr (Barc).* 2011;66(5):538-44.
44. Prieto M, Kilstein J, Bagilet D. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2011;32(9):424-30.

Anexo-01:

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES

Historia clínica.....

Sexo: M F

Edad del RN al momento del Dx:.....

FACTORES NEONATALES

Edad gestacional por capurro:.....

Peso al nacer:.....

Apgar al minuto:.....

FACTORES MATERNOS

Edad materna:

Paridad: Nulípara..... Primíparas Multíparas.....

Corioamnionitis: Si No.....

EXAMENES DE LABORATORIO MICROBIOLOGICO Y HEMATOLOGICO

Hemocultivo Positivo Si No.....

PCR: _____

DIAGNOSTICO

Sepsis temprana Si No