

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**“DETERMINACION DE LOS NIVELES DE INTERLEUCINA - 6 EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE SEPSIS  
NEONATAL EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

**INFORME DE TESIS**

Presentado por

**SILVIA PATRICIA BARRONDO LIMA**

PARA OPTAR AL TITULO DE

**QUIMICA BIOLOGA**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

Guatemala, septiembre del 2002.

DL

06

F(288)

## JUNTA DIRECTIVA

### FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

DECANO: M. Sc. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN

SECRETARIA: Licda. JANNETTE MAGALY SANDOVAL DE CARDONA

VOCAL I: Licda. GLORIA ELIZABETH NAVAS ESCOBEDO

VOCAL II: Lic. JUAN FRANCISCO PEREZ SABINO

VOCAL III: Dr. FEDERICO ADOLFO RICHTER MARTINEZ

VOCAL IV: Br. JORGE JOSE GARCIA POLO

VOCAL V: Br. LIZA LEONOR CARRANZA JUI

## **ACTO QUE DEDICO:**

### **A DIOS Y LA VIRGEN MARIA:**

Por iluminar mi camino y brindarme la fortaleza necesaria para alcanzar la meta.

### **A MIS PADRES:**

César Augusto Barrondo Figueroa y Rosa Margarita Lima de Barrondo como una recompensa a sus esfuerzos y constantes sacrificios.

### **A MIS HERMANAS:**

Mayra Lizeth y Ana Sofía , gracias por su apoyo y sus palabras de aliento.

### **A EDUARDO ALVAREZ Y LUCY DE ALVAREZ:**

Con mi agradecimiento infinito por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles, Dios los bendiga.

### **A MIS ABUELITOS:**

José Efraín Barrondo Méndez (Q.E.P.D), Margarita vda. de Barrondo y Sofía Lima con todo mi cariño.

### **A MI HIJA:**

Andrea del Rosario, con todo mi amor.

### **A MIS SOBRINOS:**

Luisa María, Héctor Andrés, Marco Antonio y Luis Eduardo con cariño.

### **A MIS CUÑADOS:**

Héctor, Luis Antonio y Gabriel , en agradecimiento a la ayuda que me brindaron.

### **A MIS TIOS Y PRIMOS**

### **A TODAS LAS PERSONAS QUE DE UNA FORMA U OTRA HAN COLABORADO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO DE TESIS:**

Mil gracias

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

## AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Carlos Manuel Pérez Váldez, por su apoyo y asesoría en la realización del presente trabajo de tesis.

A la Licda. Mayra Barrondo por su apoyo y disposición.

A la Licda. Ileana de Fumagalli por su colaboración en la realización de este trabajo.

Al personal del laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt por su colaboración.

Al personal médico y de enfermería de la Unidad de Neonatología del Departamento del Hospital Roosevelt.

A Diagnostic Products Corporation por haber brindado la ayuda necesaria para la realización de este trabajo de investigación.

# INDICE

No. De Página

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION .....	3
III. ANTECEDENTES	
A. Generalidades .....	5
B. Sepsis Neonatal	
1. Etiología.....	6
2. Patogenia.....	7
3. Manifestaciones Clínicas.....	9
4. Diagnóstico.....	11
5. Tratamiento .....	13
C. Mediadores Inflamatorios en Sepsis Neonatal.....	14
1. Citocinas.....	15
D. Utilidad de los productos inflamatorios en la Sepsis Neonatal	
E. Determinación de Interleucina -6.....	20
IV. JUSTIFICACION .....	23
V. OBJETIVOS.....	24
VI. HIPOTESIS .....	25
VII. MATERIALES Y METODOS .....	26
VIII. RESULTADOS.....	28
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	32
X. CONCLUSIONES .....	35
XI. RECOMENDACIONES.....	36
XII. ANEXOS.....	37
XIII. REFERENCIAS.....	41



## I. RESUMEN

La sepsis contribuye en gran medida a la morbilidad y mortalidad en el período neonatal y presenta la dificultad de que la expresión clínica es inespecífica y la confirmación de la infección mediante el aislamiento del microorganismo en fluidos corporales requiere un período de tiempo que va de 2 a 7 días. De aquí que detectar rápida y certeramente este proceso, es de suma importancia en el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

Recientemente se ha examinado la utilidad de distintas citocinas y Proteína C Reactiva (PCR) en sangre de cordón y periférica para el diagnóstico precoz de este proceso infeccioso (ver anexo 2).

En este estudio se determinaron los niveles séricos de la citocina Interleucina -6 (IL-6) en los recién nacidos a término (de 37 semanas a 41 semanas) y pretérmino (menores de 37 semanas) que se encontraban recluidos en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt bajo diagnóstico presuntivo de Sepsis Neonatal, con la finalidad de establecer la utilidad de esta prueba en conjunto con otras que ya se realizan de rutina en esta Unidad.

Para ello se recolectaron un total de 30 muestras de suero de los recién nacidos bajo diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal en la Unidad antes mencionada, las cuales fueron analizadas utilizando el sistema IMMULITE<sub>DPC</sub>, que consiste en un ensayo inmunométrico secuencial basado en la quimioluminiscencia para establecer la concentración de IL-6.

Al mismo tiempo se revisaron los expedientes de cada paciente para establecer posibles factores de riesgo asociados a sepsis neonatal y los resultados obtenidos de las pruebas que se realizan de rutina en pacientes sospechosos de sepsis neonatal, siendo estas: Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Eritrocitaria (VSE), Recuento de Glóbulos Blancos (RGB) y hemocultivos.

Los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico para establecer la correlación entre los valores obtenidos de las determinaciones de IL-6 y los resultados de las otras pruebas de rutina antes mencionadas para el diagnóstico de sepsis neonatal, utilizando para ello la determinación del índice Kappa de concordancia.

Los resultados de la VSE se excluyeron en este estudio, debido a que solamente el 20% de los mismos fue reportado en los expedientes médicos, el 80 % restante se reportó como "Muestra Insuficiente". Cada uno de los parámetros establecidos (PCR, RGB y hemocultivo) a excepción de la VSE fueron correlacionados con los valores de IL-6 mediante la prueba de Kappa obteniendo para el RGB/IL-6 y el hemocultivo/IL-6 un índice Kappa = 0 y para la PCR/IL-6 un índice Kappa =0.37.

Solamente el 4 de los 30 casos analizados (13%) fueron considerados como positivos para la finalidad de este estudio, con valores elevados de IL-6, PCR y RGB, aún sin recuperación bacteriológica en el hemocultivo que es el primer criterio diagnóstico para estos casos. Un ejemplo son los recién nacidos producto de un parto gemelar con valores elevados de IL-6, PCR y RGB que fallecieron a causa de shock séptico, aislándose del cultivo de aspirado traqueal de uno de ellos varios microorganismos, sin embargo ninguno de los dos presentó aislamiento bacteriano en el hemocultivo. Aunque en la actualidad se utiliza un método automatizado para la realización de los hemocultivos, que sin duda alguna ha mejorado el aislamiento de agentes causales de sepsis, deben considerarse varios factores que pudieron influir en la obtención de estos resultados, como por ejemplo: la toma de muestra, el manejo de la misma, el empleo de antibióticos y/o sustancias que puedan inhibir el crecimiento bacteriano y otros

Los resultados obtenidos en este estudio no son concluyentes y es necesario seguir investigando acerca del uso de IL-6 y otras citocinas como parámetros de importancia en el diagnóstico de sepsis neonatal para introducir éstas dentro de un panel de pruebas que apoyen el diagnóstico precoz de esta patología.

## II. INTRODUCCION

El término Sepsis Neonatal se utiliza para describir la respuesta sistémica a la infección en el recién nacido. Dicha respuesta está asociada al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), que en los adultos se utiliza para describir un síndrome clínico caracterizado por dos o más de las siguientes características: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucocitos anormales o aumento de sus formas inmaduras. (1, 2 )

El SRIS se encuentra íntimamente relacionado a Sepsis Neonatal, aunque puede ser secundario a traumatismos, shock hemorrágico, otras causas de isquemia, pancreatitis o alteraciones de la inmunidad, es por esta razón que en la actualidad, los criterios de Sepsis Neonatal deben consistir en la demostración de la infección en el recién nacido acompañada de un cuadro sistémico grave. (1- 4)

Sin embargo el diagnóstico de Sepsis Neonatal se dificulta, debido a que el recién nacido presenta signos y síntomas clínicos poco específicos y la demostración de la infección por medio de cultivos, que es el primer criterio diagnóstico que debe cumplirse, presenta dificultades en la obtención de resultados de una forma rápida, siendo este un factor crucial en el pronóstico de la enfermedad.( 1, 5)

Es importante mejorar el diagnóstico , por lo que se ha buscado identificar algunas pruebas que pueden ser realizadas en cuanto se sospecha de la enfermedad, esto permite predecir con cierto grado de certeza (70 –80 %), que un niño tiene sepsis y que hay que iniciar un tratamiento. La Proteína C Reactiva (PCR) y el recuento leucocitario han sido las herramientas más utilizadas en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, sin embargo no se ha logrado identificar certera y precozmente al neonato infectado. (1, 6, 7)

La inflamación es el resultado del sistema de defensa del huésped frente a los patógenos y es debida en gran parte a factores humorales: PCR, complemento, anticuerpos, etc. por lo que en estudios recientes se ha examinado la utilidad de la determinación de las concentraciones de algunos productos inflamatorios, entre los que se cuentan distintas citocinas: Interleucina-1<sub>s</sub> (IL-1<sub>s</sub>), Interleucina-6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral –II (FNT-II), Interleucina –8 (IL-8), Interleucina –2 R<sub>s</sub> (IL-2 R<sub>s</sub>) y PCR en sangre de cordón y sangre periférica. (1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 12)



Los niveles plasmáticos de IL-6 se elevan precozmente en la infección y permanecen elevados dependiendo de la severidad y duración del proceso, estos aparecen en la circulación poco tiempo después de la inyección de endotoxina y el pico es precedido por aumento del FNT, que en sinergismo con la IL-1 estimula la producción de IL-6.

(5, 13, 14)

La IL -6 puede incrementarse en el plasma antes que la PCR en casos de sepsis neonatal. El uso combinado de las determinaciones de IL-6 y PCR puede ser un parámetro de importancia en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. (5, 11, 15)

En Guatemala aún no se han realizado estudios acerca de este tema y es importante sugerir e introducir otras pruebas que apoyen un diagnóstico temprano. La medición de los niveles de IL-6 ha sido utilizada en otros países y en conjunto con otras pruebas de rutina como la determinación de los niveles de PCR y Velocidad de Sedimentación Eritrocitaria (VSE) ha tenido éxito en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, lo cual contribuye sin duda, a disminuir la morbilidad y mortalidad causadas por esta patología. El presente estudio se llevó a cabo en los recién nacidos que se encuentran bajo diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, obteniéndose 30 muestras de suero para determinar los niveles de IL-6, utilizando el sistema IMMULITE (DPC). Se estableció la correlación de los resultados obtenidos con los resultados de las pruebas de rutina establecidas en esta unidad para casos de sepsis neonatal como lo son el RGB, PCR, VSE y los hemocultivos realizados, con el fin de describir la utilidad de la determinación de los niveles séricos y/o plasmáticos de IL-6 en el diagnóstico temprano de esta patología en nuestro país y contribuir a disminuir la tasa de mortalidad con el inicio de una terapia oportuna. (5, 8, 11, 16)

### III. ANTECEDENTES

#### A. DEFINICIONES:

##### **Bacteriemia y Septicemia :**

**Bacteriemia**, es la aparición transitoria de bacterias en la sangre. (14)

El aislamiento de bacterias en un hemocultivo puede ser un fenómeno transitorio no asociado con ninguna enfermedad, o bien la extensión grave de una infección bacteriana invasora procedente del tubo digestivo, del aparato respiratorio, del aparato genitourinario o de la piel. (1)

La bacteriemia puede preceder o coincidir con ciertos focos locales o metastásicos de la infección, como los que existen en meningitis, osteomielitis, endocarditis, epiglotitis y celulitis facial. A veces se observa bacteriemia transitoria o de bajo grado (< 100 Unidades Formadoras de Colonias –UFC- /mL de sangre) después de realizar manipulaciones instrumentales sobre el aparato respiratorio, digestivo o genitourinario.

La bacteriemia puede ser asintomática o asociarse con escasos síntomas. (1)

**Septicemia**, es la infección en la sangre causada por microorganismos. (16)

Cuando las bacterias no son eliminadas eficazmente por los mecanismos de defensa del huésped se pone en marcha una reacción inflamatoria generalizada que puede evolucionar y agravarse independientemente de la infección original, la SEPSIS es una respuesta generalizada y grave a una infección.

La sepsis es una de las causas del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Generalizada (SRIG) pero también existen causas no infecciosas de la misma. Si no se diagnostica precozmente la sepsis puede agravar y producir SRIG, seguido de shock séptico, shock refractario, trastornos funcionales de muchos órganos y la muerte. (1, 2, 17, 18)



## B. Sepsis Neonatal

Los términos Sepsis Neonatal, Sepsis Neonatorum y Septicemia Neonatal se utilizan para describir la respuesta sistémica a la infección en el recién nacido. En adultos el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) se usa para describir un síndrome clínico caracterizado por dos o más de las siguientes características: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucocitos anormales o aumento de sus formas inmaduras. (1)

El SRIS puede ser secundario a traumatismos, shock hemorrágico, otras causas de isquemia, pancreatitis o alteraciones de la inmunidad. Cuando es el resultado de una infección se le denomina Sepsis. No se han establecido estos criterios para lactantes y niños, y es poco probable que se puedan aplicar en recién nacidos. (1, 17)

En la actualidad, los criterios de Sepsis Neonatal deben consistir en la demostración de infección en el recién nacido acompañada de un cuadro sistémico grave en el que se descarta o es poco probable una explicación no infecciosa. (18)

**Sepsis Neonatal**, puede definirse como la infección aguda con manifestaciones tóxico – sistémicas, ocasionadas por la invasión y proliferación de bacterias dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos que ocurre durante las primeras cuatro semanas de vida y es demostrada por un hemocultivo positivo. (2)

### 1. Etiología:

La literatura médica ha registrado los cambios continuos de agentes causales de septicemia neonatal. Cuando no se disponían de antimicrobianos, en las primeras décadas del siglo XX, las bacterias Gram positivo parecían ser agentes causales predominantes. En particular, los patógenos más frecuentemente identificados eran estreptococos Beta hemolíticos (probablemente del grupo A), en las décadas de 1940 y 1950 se culpaban a los gérmenes Gram negativo, predominantemente *Escherichia coli*. A mitad de la década de 1970 apareció un germen “nuevo”, el estreptococo Beta hemolítico del grupo B (*Streptococcus agalactiae*.) como patógeno predominantemente en el período neonatal. (17, 18)

Actualmente se considera que las bacterias, los virus, los hongos y en raras ocasiones los protozoos pueden producir sepsis neonatal. (1, 2)

Los agentes causales más frecuentes de sepsis neonatal son los Gram negativo, en orden de frecuencia: *Klebsiella sp.* , *E. coli.* , *Pseudomonas sp.* , *Salmonella sp.* , y *Proteus sp.* Mientras que de los Gram positivo el más frecuente es el *Sthaphylococcus aureus.* (2)

La causa más común de sepsis de comienzo precoz son los estreptococos del grupo B y las bacterias entéricas adquiridas a través del aparato genital materno. La sepsis de comienzo tardío puede deberse a estreptococos del grupo B, virus Herpes Simple, enterovirus y *E. coli.* K1. En neonatos de muy bajo peso, *Candida albicans* y los estafilococos coagulasa negativo son los microorganismos más frecuentes en la sepsis de comienzo tardío. (1, 2, 18)

## **2. Patogenia:**

### **a. Factores locales:**

La patogenia de la sepsis neonatal debe considerarse por lo menos en dos perspectivas diferentes. El lactante que muestra infección en los primeros días de la vida muy probablemente esté infectado por gérmenes adquiridos de las vías genitourinarias de la madre. El lactante que desarrolla infección más tarde, sobre todo el neonato que requiere tratamiento de sostén intensivo, muy probablemente sufra enfermedad causada por gérmenes adquiridos del ambiente. (1, 18)

Las infecciones del período post – parto inmediato probablemente dependan de la colonización de las vías gastrointestinales, respiratorias y de piel, con todas las mucosas y el cordón umbilical constituyendo también posibles puertas de entrada para las bacterias. (1, 18)

Las medidas invasoras para conservar con vida a los recién nacidos en las salas de cuidado intensivo, como el uso de sondas endotraqueales, tubos de alimentación bucal – duodenal, hiperalimentación central, dispositivos de vigilancia cutánea y líneas intravenosas periféricas, evita o rompe barreras normales para la infección y proporciona oportunidad para la penetración de organismos en zonas que generalmente son estériles. (1, 18)



**b. Factores del Hospedero:**

Las defensas humorales del recién nacido desempeñan un papel importante en la patogenia de la sepsis neonatal. La transmisión transplacentaria de anticuerpos IgG brinda un espectro incompleto de protección de anticuerpos pasiva al lactante. No recibe globulinas de las clases IgA e IgM y como el recién nacido no ha sufrido todavía el ataque de antígenos adecuados, no está sintetizando dichos anticuerpos. El feto es capaz de tal síntesis en etapa de la vida intrauterina, pero generalmente carece del estímulo antigénico para llevarla a cabo. (1, 13, 14)

El sistema de complemento está netamente relacionado con las capacidades del hospedero para opsonizar y matar bacterias Gram negativo. La interacción de antígeno y anticuerpo puede activar el complemento por la vía clásica donde se produce la activación seriada de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>3</sub> y tiene lugar la fijación del complemento a la bacteria. Otra vía posible de la activación del complemento puede tener lugar en ausencia de anticuerpo; el resultado es la activación de C<sub>3</sub> y la fijación del microorganismo. Esta vía depende de varios factores séricos, incluyendo el factor B (glucoproteína beta rica en glicina) o el proactivador C<sub>3</sub>. El factor B es deficiente en el suero de aproximadamente 15% de los recién nacidos; esta deficiencia guarda relación con deficiencias cuantitativas de opsoninas. Así pues el recién nacido puede luchar con una deficiencia específica de anticuerpo IgM y tener el inconveniente de su incapacidad de activar la vía alterna del complemento en ausencia de anticuerpo específico. (1, 3, 12, 13, 18, 19)

La lactancia materna especialmente el calostro contribuyen a brindar una serie de factores potencialmente protectores para los pequeños, en particular anticuerpos IgA siendo eficaz principalmente en el tubo digestivo del lactante. Finalmente la leche humana contiene un número considerable de leucocitos (90% de macrófagos y 10% de linfocitos) que también pueden contribuir a las defensas del neonato. (13, 14, 18)

Los leucocitos del neonato han sido estudiados en detalle y presentan menor quimiotaxia que los del adulto, también producen menor cantidad de factores quimiotácticos.

Las manifestaciones fisiológicas de la respuesta inflamatoria están mediadas por diversas citocinas proinflamatorias, principalmente Factor de Necrosis Tumoral (FNT), Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina -6 (IL-6) y productos de la activación del sistema del complemento y la coagulación. (1, 3, 13, 14)

Los estudios en el recién nacido son escasos, pero parece que puede estar disminuida la producción de ciertas citocinas. En cualquier caso, se han detectado niveles elevados de IL-6, FNT y factor de activación plaquetaria en recién nacidos con sepsis neonatal y enterocolitis necrotizante. La IL-6 se perfila como la citocina que más a menudo está elevada en sepsis neonatal. (1, 8, 10, 13)

### **3. Manifestaciones Clínicas:**

La sutileza de los signos clínicos es el sello característico de la septicemia en el recién nacido. A diferencia del principio repentino con fiebre alta, escalofríos, leucocitosis y postración observado en niños mayores y adultos, la septicemia en el recién nacido suele manifestarse por signos indeterminados, poco específicos. (1, 17, 18)

La infección se tiene en cuenta en el diagnóstico diferencial de muchos signos físicos que aparecen en el neonato. Todos ellos pueden tener una explicación no infecciosa, cuando existe una afección multisistémica o cuando los signos cardiorrespiratorios son los propios de una enfermedad grave se debe pensar en sepsis. (1, 2)

Como se mencionó anteriormente, los signos y síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos por lo que, el diagnóstico temprano depende de un alto índice de sospecha. Los datos más frecuentes son:



- . **Respiratorios:** Respiración irregular, taquipnea, apnea, cianosis, incremento súbito de los niveles de oxígeno, datos de neumonía, neumonía por aspiración.
- . **Gastrointestinales:** Alimentación pobre, residuo gástrico mayor del 50% de leche ofrecida, vómito, diarrea, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia.
- . **Inestabilidad térmica:** Hipotermia principalmente en el pretérmino, puede haber fiebre
- . **Neurológicos:** Hipoactividad, hiporreactividad, hiporreflexia, letargia, irritabilidad, temblores, convulsiones, fontanela abombada, hemorragia intracraneal.
- . **Piel:** Palidez, piel marmórea, petequias, púrpura.
- . **Metabólicos:** Hipoglucemia, datos de insuficiencia suprarrenal (como hiponatremia), acidosis metabólica persistente, choque súbito, trastornos del ciclo de la urea.
- . **Otros focos infecciosos:** Onfalitis, conjuntivitis, impétigo, etc.
- . **Cardíacos:** adquiridos (miocarditis), hipotensión arterial, taquicardia sinusal persistente, bradicardia profunda.
- . **Hematológicos:** Púrpura neonatal fulminante, anemia grave. (1,7, 18)

El cuadro clínico inicial puede limitarse a un solo sistema (por ejemplo, apnea, taquipnea con retracción intercostal o taquicardia), pero una evaluación clínica completa y de laboratorio revelará normalmente otras anomalías. (2)

Entre las manifestaciones tardías de la sepsis se encuentran los signos de edema e insuficiencia respiratoria como resultado de Síndrome de Dificultad Respiratoria Adquirida (SDRA), hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad hepatocelular con hiperbilirrubinemia y elevación enzimática, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongados, shock séptico, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia de médula ósea (trombocitopenia, neutropenia, anemia), y coagulación intravascular diseminada (CID). (1, 17, 18)

#### **4. Diagnóstico:**

El primer criterio diagnóstico que debe cumplirse es la demostración de la infección. Como las manifestaciones clínicas de la sepsis son inespecíficas, el diagnóstico se conforma mediante un hemocultivo positivo. Si se obtienen 3 hemocultivos en un período de 24 horas antes de instituir la terapéutica, existe un 99% de posibilidades que al menos uno de ellos será positivo. Sin embargo, no se deberá retrasar el tratamiento del paciente inestable con esta infección mortal en espera de cultivos positivos, se deberá obtener un solo cultivo e iniciar el tratamiento de inmediato. (2, 17, 18)

La tasa de cultivo único falso positivo en 5 a 10 ml de sangre, es del 20%. Esto puede reducirse a un 5 a 10% si se inocula un solo volumen de 30 ml de sangre en varios tubos de cultivo. (17)

Hay muchas dificultades en las técnicas de hacer hemocultivos, aún en los mejores centros y laboratorios a nivel mundial, los hemocultivos arrojan una positividad de solo el 60% mientras que el 40% sale negativo aún habiendo sepsis, por esta razón se llega a un sobretatamiento, ya que por cada niño que realmente tiene sepsis a veces se tratan 10 o más niños solamente en base a sospechas. (6, 7, 20)

El diagnóstico y tratamiento precoces mejoran el pronóstico de la sepsis pero se dificultan por la inespecificidad clínica y el aislamiento tardío del germen. (7)

Es importante advertir que los neonatos con sepsis bacteriana pueden tener resultados negativos en los hemocultivos y deben emplearse otros métodos. Entre las pruebas que demuestran una respuesta inflamatoria se encuentran: velocidad de



sedimentación globular, proteína C reactiva (PCR), haptoglobina, fibrinógeno, tinción con nitroazul de tetrazolio y fosfatasa alcalina leucocitaria. En general estas pruebas tienen una escasa sensibilidad y son poco útiles. Sólo el recuento y la fórmula leucocitaria y el cociente de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales proporcionan una información predictiva inmediata cuando se comparan con los valores normales para la edad. (1, 6, 7)

El conteo total de leucocitos al nacimiento se eleva de  $9000/\text{mm}^3$  a  $30000/\text{mm}^3$ . En los primeros días de vida pueden verse algunas células granulocíticas inmaduras (mielocitos y metamielocitos) después de esa edad los leucocitos inmaduros no circulan en sangre periférica excepto en enfermedad. En una semana el recuento disminuye entre  $5000$  y  $21000/\text{mm}^3$ . (19)

La neutropenia suele ser más frecuente que la neutrofilia en la sepsis neonatal grave, pero también aparece asociada a hipertensión materna, sensibilización neonatal, hemorragia periventricular, convulsiones, cirugía y posiblemente hemólisis. Un cociente de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales de 0.16 o más es indicio de infección bacteriana, este cociente se conoce también como Valor Absoluto de Neutrófilos (VAN). Sin embargo hay que recordar que el VAN puede deberse a otras patologías como asfixia intrauterina, trabajo de parto prolongado, enfermedad Rh, hematomas intracraneanos, hijos de madres fumadoras y toxémicas. (1, 6, 19)

En la tabla No.1 (anexo 1) se presentan datos de laboratorio que es importante considerar en el diagnóstico de sepsis neonatal. Si el valor predictivo de los cultivos de piel, oídos, aspirado gástrico es menor del 5%, no debe usarse a menos que se quiera conocer la prevalencia de los gérmenes.

La inflamación es resultado de la activación del sistema de defensa del huésped frente a los patógenos y se debe en gran parte a factores humorales: PCR, complemento, anticuerpos. La PCR y el recuento leucocitario han sido las herramientas más utilizadas para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, sin embargo ninguna de las pruebas de laboratorio estudiadas ha sido capaz de identificar certera y precozmente al neonato infectado. En estudios recientes se ha examinado la utilidad de la determinación de las concentraciones de distintas citocinas ( $\text{IL-1}_s$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{FNT-II}$ ,  $\text{IL-8}$ ,  $\text{IL-2 R}_s$ ), PCR en sangre

de cordón y sangre periférica. En sangre de cordón la IL-8 ha presentado valor diagnóstico, pero todas las citocinas estudiadas y la PCR han presentado valor diagnóstico en sangre periférica. (1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 21)

La PCR es una proteína altamente específica en infecciones bacterianas en neonatos, pero se incrementa en las 12 a 24 horas del inicio de la infección. Se utiliza poco en el diagnóstico temprano. La IL-6 puede incrementarse en el plasma antes que la PCR en sepsis neonatal. Algunos estudios han reportado la disminución de producción de IL-6 en algunos casos, en contraste con otros investigadores que han reportado un incremento rápido de IL-6 durante la sepsis en los neonatos, comparable con el que ocurre en el adulto con un proceso séptico. (10, 15)

El uso combinado de las determinaciones de IL-6 y PCR puede ser un parámetro importante en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal, lo cual puede contribuir al inicio de una terapia a tiempo y disminuir así la tasa de mortalidad a causa de esta infección. (10, 15)

## **5. Tratamiento:**

El tratamiento de la sepsis neonatal puede dividirse en el tratamiento antimicrobiano para los microorganismos probables o confirmados y en los cuidados de sostén.

Los líquidos, electrolitos y glucosa deben controlarse estrechamente y se debe controlar la hipovolemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipoglucemia, así como restringir los líquidos si existe secreción inadecuada de hormona antidiurética. Hay que diagnosticar shock, hipoxia y acidosis metabólica y tratarlos con agentes inotrópicos, reanimación hidroelectrolítica y soporte de ventilación mecánica. Debe mantenerse una oxigenación adecuada en los tejidos, ya que con frecuencia es necesario el soporte ventilatorio por la insuficiencia respiratoria causada por neumonía congénita y persistencia de la circulación fetal. (1, 17, 18)

Debe controlarse la hiperbilirrubinemia y tratarse con exanguinotransfusión, ya que el riesgo de ictericia nuclear aumenta en presencia de sepsis y meningitis. Hay que plantearse nutrición parenteral para los niños que no pueden ser alimentados por vía enteral. (1)

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) puede complicar la septicemia neonatal. Hay que controlar el recuento plaquetario, la hemoglobina, el TP, el TTP y los



productos de degradación de la fibrina. Los antibióticos deben administrarse tan pronto como se considere seriamente el diagnóstico de sepsis ya que los retrasos en la terapéutica se han acompañado de un aumento en la mortalidad. (1, 6)

En general deben utilizarse antibióticos bactericidas y administrarse por vía intravenosa para asegurar las concentraciones séricas terapéuticas. La penetración del antibiótico en los sitios de infección primaria es crítica para el éxito de la terapéutica, es decir, si la infección se origina en el sistema nervioso central, deben utilizarse antibióticos que penetren la barrera hematoencefálica (por ejemplo: penicilina, ampicilina y cefalosporinas de 3ª Generación).(1, 6, 17)

El número de antibióticos necesarios para tratar la sepsis es aún controversial y depende de la enfermedad subyacente. (6, 17)

Es importante recordar que los agentes infecciosos no bacterianos pueden producir el síndrome de sepsis neonatal. La infección por el virus herpes simple requiere un tratamiento específico, al igual que la infección sistémica por *Candidas*. Debe pensarse en estos agentes en todos los pacientes que tengan cultivos negativos, pero cuyo estado siga deteriorándose a pesar de los cuidados de sostén y del empleo de antibióticos de amplio espectro. (17)

## **B. Mediadores Inflamatorios en Sepsis Neonatal**

La inflamación es el resultado de la activación del sistema de defensa del huésped frente a los patógenos, es debida en gran parte a factores humorales y complemento. El papel de estos factores en el aumento de la fagocitosis es bien conocido, existiendo diversas moléculas, como la fibronectina, PCR o lactoferrina que facilitan la fagocitosis, pero principalmente los anticuerpos y los componentes del complemento. En las reacciones inmunológicas e inflamatorias se secretan otros mediadores humorales: glicoproteínas solubles de bajo peso molecular, que constituyen mediadores endógenos de la respuesta a la infección y que se engloban bajo el término **Citocinas**. (3, 5, 13, 14)

## 1. Citocinas:

Las citocinas actúan de forma no enzimática como señales intercelulares que modulan la función celular en la respuesta inflamatoria, regulando el crecimiento, la motilidad y la diferenciación de los leucocitos y células no leucocíticas. Sus funciones se realizan por efecto autocrino (sobre la propia célula que la produce), paracrino (sobre el microambiente de la célula) o endocrino (por acción distal). (3, 5, 14)

Las citocinas se unen a receptores de superficie celular y una determinada citocina puede activar distintos tipos de células y compartir con otras citocinas actividades biológicas. Existe gran interacción entre ellas, siendo inductoras o inhibidoras de la síntesis de sí mismas o de otras. Los factores más importantes que influyen sobre los efectos *in vivo* son la magnitud de su producción, la vida media, la distribución corporal y la presencia de inhibidores naturales. (3, 5, 14)

Existen diversas clasificaciones de las citocinas. Según sus funciones biológicas se definen distintos grupos:

**Citocinas Antivirales. Interferones (INFs):** Son sustancias que de forma no específica interfieren en la replicación viral. Derivan mayoritariamente de los leucocitos, distinguiéndose varias formas: INF-II, INF-s derivado también de los fibroblastos, el INF $\gamma$  y el INF-t. Los interferones también inhiben el crecimiento y la diferenciación celular por lo cual han sido usados en el tratamiento de cáncer y esclerosis múltiple. (5, 11, 13, 14)

**Factores de crecimiento:** Factores estimuladores de colonias (CSF). Son moléculas que estimulan el crecimiento de un grupo determinado de células. Su denominación se basa en la morfología de la colonia cuyo crecimiento estimulan: factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el multi-CSF o interleucina 3. Incluyen además eritropoyetina e interleucinas como la IL-4 o la IL-5. (5, 11, 13, 14)



**Citocinas Inflamatorias:** Las citocinas inflamatorias son un amplio grupo que incluye todas las interleucinas y el FNT. Hay al menos, 15 interleucinas descritas (IL-1 a IL-15). En muchos casos comparten las mismas células productoras y sus actividades biológicas. A unas citocinas se le adjudican propiedades proinflamatorias (IL-1, IL-6, FNT) y otras presentan actividad antiinflamatoria (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13). (5, 11, 13, 14)

**Citocinas reguladoras de los linfocitos:** Son citocinas que tienen un papel importante en la regulación de la actividad y crecimiento de los linfocitos T y B, jugando por tanto un papel de relieve en la respuesta inmune. Comprende varias IL y también FNT e INF. (5, 11, 13, 14)

**Quimiocinas:** Son potentes quimiotácticos y activadores de las células inflamatorias y de los fibroblastos, son producidas por linfocitos, macrófagos, células endoteliales y por células no inflamatorias como los hepatocitos. La producción de estas citocinas es inducida por IL-1, FNT e INF. Tienen funciones especializadas en la inflamación y reparación tisular. (5, 11, 13, 14)

Las citocinas más importantes en patología neonatal son:

**a. Interleucina – 1:**

Citocina primordial en la respuesta inflamatoria a la infección bacteriana, cuyos principales productores son los linfocitos circulantes. Los macrófagos y otras células epiteliales (epiteliales, astrocitos, linfocitos, neutrófilos, fibroblastos), también sintetizan IL-1 pero en menor cuantía. (5, 13, 14)

La familia de la IL-1 está integrada por IL-1<sup>II</sup> y IL-1s y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), a los que se añaden dos tipos de receptores: I y II. Los de tipo I se encuentran sobre los linfocitos T y los fibroblastos y los receptores de tipo II son encontrados sobre neutrófilos, monocitos y células B. (5, 13, 14)

El estímulo más potente para la secreción de IL-1 es la endotoxina, pero otros componentes bacterianos también elevan su producción, así como el FNT. Los efectos de la IL-1 son numerosos y muchos se solapan con los del FNT e IL-6. Algunos de estos efectos son mediados a través de la inducción de otras citocinas, como IL-2, INF, FNT IL-6 o IL-8, así como sobre sus receptores. Los efectos varían dependiendo de su concentración en sangre. La inyección de 10 – 100 ug /k produce sueño, neutrofilia, fiebre anorexia, aumento de la producción de IL-6 y de proteínas de fase aguda. Con dosis más altas (5 ug/k) se observa linfopenia, hipotensión y alteraciones hemodinámicas, congestión vascular y coagulopatía. La IL-1 aumenta la síntesis de prostaglandinas (PG) I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub>. Cuando la síntesis y la actividad de IL-1 escapa de los mecanismos reguladores, la respuesta inflamatoria es desmesurada, pudiendo ser letal. Diversos agentes aminoran los efectos de la IL-1 impidiendo una respuesta inflamatoria masiva. El antagonista del receptor (IL-1ra) bloquea su actividad y el receptor soluble (IL-1Rs), se une a la IL-1 limitando sus efectos fisiopatológicos. (3, 5, 11, 13, 14, 21)

Agentes infecciosos, traumáticos o de alguna otra etiología aumentan los niveles de IL-1 en el período neonatal. Diversos estudios han demostrado que la administración de IL-1 recombinante aumenta la resistencia a la infección por algunos gérmenes. El mecanismo no ha sido aclarado, pero es mayor cuando se administra IL-1 al inicio de la infección. La administración de IL-1 junto con el FNT tiene efecto sinérgico en la resistencia y su administración con antibióticos aumenta la actividad bactericida de estos últimos. (2, 3, 10)

#### **b. Factor de Necrosis Tumoral (FNT):**

Las células de la línea monocítica/macrofágica son la fuente más importante para el FNT-II, aunque otras células son capaces de producirlo. El FNT-s es segregado por los linfocitos T estimulados y aunque es distinto del FNT-II se une a los mismos receptores y produce similares efectos biológicos. El FNT se produce ante la presencia de bacterias o productos bacterianos en el organismo. El estímulo más estudiado es el lipopolisacárido, pero otros estímulos exógenos o endógenos, como el mismo FNT, GM-CSF e IL-1 pueden aumentar su producción. (5, 13, 14, 22)



Al igual que IL-1, es una citocina inflamatoria de primer orden, cuya actividad es mediada por la producción de otras citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8), desencadenándose reacciones en cascada con múltiples funciones de amplificación o modulación. El FNT y la IL-1, comparten muchos efectos biológicos y muestran efecto sinérgico. (5)

Las actividades del FNT son promover la inflamación y la destrucción tisular en presencia de endotoxinas. El FNT produce un aumento de la adherencia de los leucocitos al endotelio y eleva su capacidad fagocítica. Además es el primer mediador del shock endotóxico, el cual es producido en parte por sus efectos adversos sobre el endotelio vascular. Junto con la IL-1, el FNT aumenta la producción PGI<sub>2</sub> y óxido nítrico que causan hipotensión arterial, la cual es acentuada por la sustancia cardio-inhibitoria producida por los macrófagos. Los neonatos con sepsis muestran niveles altos de FNT y en algunos trabajos se reporta que los niveles se correlacionaron con la mortalidad y la gravedad de la sepsis. (3, 5, 13, 14)

Dado la potente acción de FNT en la respuesta inflamatoria, su síntesis está estrechamente regulada para que la producción sea adecuada, ya que esta citocina no puede ser indiscriminadamente producida. El organismo posee mecanismos moduladores de su actividad, como el receptor soluble para el FNT (FNT-Rs), que se une a este impidiendo sus efectos biológicos, modulando así su actividad proinflamatoria. (5, 13)

### **c. Interleucina - 6**

La mayoría de las células nucleadas son capaces de sintetizar IL-6, aunque su fuente más importante son los monocitos y los macrófagos. Las células endoteliales, linfocitos T y B, fibroblastos y células del SNC (astrocitos y microglia) también sintetizan cantidades importantes tras la exposición de una amplia variedad de sustancias como lipopolisacáridos (LPS), IL-1 y FNT. Los receptores de IL-6 están unidos a la superficie celular o en forma soluble en fluidos biológicos. El receptor soluble (gp80), a diferencia de los IL-1Rs y FNT-rs, aumenta la actividad de la citocina. En cambio, la forma soluble del receptor gp130 tiene efectos inhibitorios. (5, 13, 14)

Los niveles plasmáticos de IL-6 se elevan precozmente en la infección y permanecen elevados dependiendo de la severidad y la duración del proceso. La IL-6 aparece en la circulación poco tiempo después de la inyección de endotoxina. El pico es precedido por aumento del FNT, que en sinergismo con la IL-1 estimula la producción de IL-6. (13, 14)

Estas tres citocinas comparten muchos efectos. Las actividades de IL-6 son diversas: induce la síntesis de proteínas de fase aguda, estimulación de linfocitos B, etc. Aunque la IL-6 es un débil inductor de otras citocinas o receptores, con la excepción del receptor de la IL-2, es capaz de modular la actividad de IL-1 y FNT mediante inducción del antagonista del receptor de IL-1 y del receptor soluble del FNT.

*In vitro*, la IL-6 inhibe la síntesis de IL-1 y FNT, por lo que se le considera también una citocina antiinflamatoria y su papel está más en relación con la reparación de tejidos dañados que con la activación de mecanismos de defensa. Además la IL-6 actúa como factor de crecimiento hematopoyético y produce neutrofilia. (1, 5, 8, 11, 13, 14, 15, 18, 21)

En pacientes con sepsis la IL-6 en el suero está aumentada en la fase inicial y se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Los neonatos con sepsis presentan niveles elevados, aunque su valor pronóstico no es bien conocido. (10, 11)

#### **d. Interleucina – 8:**

Es un pequeño péptido producido junto con el FNT, IL-1 e IL-6, por los monocitos y varias células tisulares (fibroblastos, células endoteliales) en respuesta al lipopolisacárido (LPS) y otras citocinas tales como IL-1, FNT e INF. Para su función de quimiotaxis es imprescindible la presencia de moléculas de adhesión celular que se manifiestan sobre la superficie celular. Esta citocina también induce cambios de forma y exocitosis de los gránulos de los neutrófilos, modula la adhesión de los mismos y aumenta la proliferación de los queratinocitos. En pacientes infectados, las concentraciones de IL-8 están elevadas y en neonatos con sepsis se ha observado aumento de niveles. La invasión bacteriana del líquido amniótico se asocia con aumento de esta citocina en dicho líquido, siendo sus niveles un marcador sensible de esta entidad clínica. (5, 9, 13, 14)



#### **D. Utilidad de los productos inflamatorios en la sepsis neonatal:**

La sepsis continúa contribuyendo en gran medida a la morbilidad y mortalidad en el período neonatal. El diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado reducen la morbilidad y mortalidad del proceso. Sin embargo, la expresión clínica neonatal es inespecífica y la confirmación de la infección mediante el aislamiento del microorganismo en fluidos corporales requiere un período de tiempo que va de 2 a 7 días. De aquí que detectar rápida y certeramente este proceso, sigue siendo un reto en la perinatología actual. Recientemente se ha examinado la utilidad diagnóstica de distintas citocinas (IL-1s, IL-6, IL-8, FNT e IL-2Rs) y PCR en sangre de cordón y periférica en la sepsis neonatal, tanto precoz como tardía. (8, 15, 21, 23)

En la tabla No. 2 (anexo 2) se presentan algunos de los mediadores inflamatorios utilizados en el diagnóstico de Sepsis Neonatal.

#### **E. Determinación de IL-6:**

La medición de IL-6 se ha utilizado para el diagnóstico *in vitro* como ayuda en el estudio de enfermedades inflamatorias. La IL-6 es un mediador del sistema inmunitario que interviene en una gran variedad de acciones biológicas. También es conocida como factor de estimulación de células B (BCSF), factor 2 de estimulación de células B (BSF-2), factor de crecimiento de hibridoma (HGF) factor de estimulación de hepatocitos (HSF), factor de diferenciación citolítico para los linfocitos T (CDF) y muchos otros. (11, 13, 14)

El ADN cíclico de IL-6 codifica un polipéptido que consta de 212 aminoácidos. Esta proteína está unida a una proteína madura de 180 aminoácidos, debido a los distintos grados de glucosilación (en las posiciones 73 y 172, respectivamente) y fosforilación tiene un peso molecular que oscila entre 21.5 y 28 kiloDaltons. Pueden producirse niveles elevados de IL-6 en suero o plasma en distintas enfermedades, tales como sepsis, enfermedades autoinmunes, linfomas, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, cirrosis hepática y en pacientes con infecciones o rechazos a trasplantes. (13, 14)

La IL-6 puede medirse por medio del sistema IMMULITE, el cual consiste en un ensayo inmunométrico secuencial basado en la quimioluminiscencia en donde una partícula

de alta energía es excitada químicamente y se descompone liberando su energía en forma de luz. La energía requerida para la emisión de luz es generada por la oxidación de un sustrato específico. Este método es una alternativa frente a los métodos convencionales Radioinmunoensayos (RIA), Enzimoimmunoensayos (ELISA) y fluorescencia entre otros.

Este método presenta la ventaja de ser fácilmente operable, combina alta sensibilidad con rapidez en los análisis, mayor estabilidad de reactivos y la posibilidad de una completa automatización. (31)

El sustrato luminogénico (adamantyl dioxetano-fosfato) es adicionado a una unidad de prueba la cual tiene en su interior una perla de poliestireno recubierta con un anticuerpo específico de IL-6, este se incuba por 10 minutos y luego pasa al fotomultiplicador (PMT) donde se detecta la señal quimioluminiscente. El reactivo conjugado con enzima (fosfatasa alcalina) y la muestra son pipeteados en la unidad de prueba y luego incubada por 30 o 60 minutos a 37° C con agitación intermitente cada 10 segundos, para maximizar la cinética de la reacción. El sustrato luminogénico en presencia de fosfatasa alcalina conjugada (capturada en la perla) produce un compuesto intermedio de descomposición, dando como resultado una emisión de luz directamente proporcional a la cantidad de enzima unida. (31)

El rango de referencia estudiado para IMMULITE en 86 personas aparentemente sanas fue de no detectable a 9.7 picogramos (pg)/mL. Sin embargo este límite es considerado como una guía y cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia. Este método tiene una sensibilidad de 5 pg/mL y es altamente específico, las bilirrubinas o la hemólisis no tienen efecto significativo en la realización del análisis. (32)

Se han realizado estudios en los cuales los niveles de Interleucina -6 han sido determinados por medio de diferentes métodos. Doellner H. et al. determinaron los niveles de IL-6 de niños del Hospital Universitario de Trondheim, Noruega utilizando para ello el ensayo de IL-6 descrito por Aarden et al., el cual es un ensayo dependiente de células B de hibridoma de ratón, donde las muestras fueron calentadas a 56° C por 30 minutos para eliminar la actividad inhibitoria de IL-6 antes de la prueba, las células viables se midieron en un ensayo colorimétrico utilizando como cromógeno una sal de tetrazolio como fue descrito por Mossman y la concentración de IL-6 fue calculada en base al crecimiento celular inducido por un estándar conocido de IL-6 recombinante (8)



Por otro lado, Martin et al. utilizaron un Enzimoimmunoensayo (ELISA) para medir la concentración de Interleucina -6 para evaluar la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central secundaria a asfixia perinatal. Los estudios realizados demuestran que la concentración de IL-6 por sí sola no presenta un valor diagnóstico significativo, por lo se han encontrado otros parámetros como la Proteína C Reactiva (PCR), que en combinación pueden proporcionar buenos resultados en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. Las concentraciones de PCR en el suero de pacientes sanos generalmente se encuentran alrededor de 6 mg/L y en procesos patológicos los niveles aumentan de 4 a 8 horas después de un ataque agudo, entre 20 a 500 mg/L .

(8, 25, 26, 27)

La determinación de los niveles de PCR es de gran valor diagnóstico en el tratamiento y monitoreo de condiciones inflamatorias y es más sensible que otros indicadores de procesos inflamatorios o infecciosos como la VSE y el recuento leucocitario sin embargo estos últimos también pueden ser de valor diagnóstico si se utilizan en conjunto con PCR e IL-6 en los casos de sepsis neonatal. (8, 27)

La concentración de PCR es determinada por medio de aglutinación con partículas de látex. Mezclando el suero y el reactivo de látex se observa una clara aglutinación en las muestras que contienen más de 6 mg/L de PCR. (28)

Aún con todos estos parámetros, el cultivo sigue siendo el criterio diagnóstico para confirmar los casos de sepsis neonatal ya que implica el aislamiento del microorganismo causante de la infección y por ende la administración de la terapia específica. Sin embargo las técnicas empleadas para la realización de los cultivos presentan riesgos de error en el manejo de las mismas y el tiempo de espera para la obtención de resultados (hasta 7 días) en muchos casos disminuye el pronóstico de la enfermedad. (1, 2, 17, 18)

#### IV. JUSTIFICACION

La sepsis neonatal es una causa de morbilidad y mortalidad en las unidades de neonatología y representa dificultades en el diagnóstico principalmente porque los signos y síntomas en la mayoría de los casos son sutiles e inespecíficos. (1)

Siendo la demostración de la infección por medio de cultivo el primer criterio diagnóstico que debe cumplirse en los casos presuntivos de sepsis neonatal y si se toma en cuenta que la realización del cultivo conlleva una serie de procedimientos largos y que puede introducirse cierto margen de error en el desarrollo de los mismos (aún en los mejores centros de diagnóstico los cultivos presentan un 60% de positividad y el 40% restante son negativos en presencia de sepsis neonatal), se hace necesario disponer de otras pruebas para mejorar el diagnóstico. (1, 2, 7)

Recientemente, en otros países, se han llevado a cabo estudios en los que se evalúan las concentraciones séricas o plasmáticas de Interleucina -6, Proteína C Reactiva sugiriendo que estas determinaciones en conjunto con otros parámetros, como el recuento de glóbulos blancos, Velocidad de Sedimentación Eritrocitaria, recuento de plaquetas, relación células inmaduras/segmentados, pueden brindar un apoyo importante en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. (5, 8, 12, 21, 23)

En Guatemala, no se han realizado estudios de este tipo, por lo que es importante establecer la utilidad de nuevas pruebas, que en conjunto con las que ya están establecidas, permitan al personal médico respaldar su diagnóstico presuntivo basado en la historia clínica y al mismo tiempo tomar decisiones terapéuticas de una manera más rápida antes de contar con los resultados de los cultivos realizados.



## V. OBJETIVOS

### A. General:

1. Establecer la utilidad de la medición de Interleucina -6 en conjunto con otros parámetros como Proteína C Reactiva (PCR), recuento de glóbulos blancos (RGB) y velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE) para apoyar el diagnóstico presuntivo de Sepsis Neonatal, antes de obtener los resultados del hemocultivo.

### B. Específicos:

1. Determinar la concentración sérica y/o plasmática de IL-6 en pacientes de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt con diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal.

2. Establecer la relación entre los cultivos positivos y los niveles elevados de IL-6, PCR, RGB y VSE para confirmar el diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal.

3. Identificar los posibles factores de riesgo presentes en los casos presuntivos de sepsis neonatal para apoyar el diagnóstico y tratar de establecer la causa o fuente de la infección.

## **VI. HIPOTESIS**

La determinación de los valores séricos y/o plasmáticos de IL-6, en conjunto con la medición de otros parámetros como PCR, RGB y VSE contribuyen al diagnóstico precoz de Sepsis Neonatal antes de obtener los resultados del hemocultivo.



## VII. MATERIALES Y METODOS

### 1. Universo:

Comprende todos los recién nacidos a término ( >37 semanas – 41 semanas) y pretérmino (< 37 semanas) que se encontraban en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt bajo diagnóstico presuntivo de sepsis.

### 2. Muestra:

Se obtuvieron un total de 30 muestras de suero de los pacientes seleccionados por medio de punción venosa o capilar, las cuales fueron recolectadas en tubos de vidrio.

### Recursos Humanos:

a. Asesores de la investigación: Dr. Carlos Manuel Pérez Valdéz

Licda. Mayra L. Barrondo de Sanchez

b. Investigador: Br. Silvia Patricia Barrondo Lima

c. Personal del Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt

d. Personal de la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt.

### 3. Recursos Materiales:

#### a. Equipo:

- i. Equipo IMMULITE (Diagnostic Products Corporation –DPC-).
- ii. Centrífuga y/o microcentrífuga

#### b. Reactivos:

- i. Juego de reactivos para determinación sérica y/o plasmática de IL-6. Marca IMMULITE (DPC)
- ii. Sueros control
- iii. Agua destilada o desionizada

#### c. Materiales:

- i. Tubos de vidrio para recolección de muestra.
- ii. Capilares con heparina
- iv. Algodón.
- v. Alcohol al 70%
- vi. Jeringas descartables.
- vii. Lancetas.

- vii. Guantes de látex
- viii. Recipientes para muestras descartables (equipo IMMULITE)
- ix. Tapas para los recipientes de muestras (opcionales)
- x. Soportes de recipientes de muestras con códigos de barras.
- xii. Pipetas automáticas
- xiii. Puntas para pipetas (tips) descartables

## 5. Metodología:

Las 30 muestras de suero fueron obtenidas de los recién nacidos que se encontraban en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt bajo diagnóstico presuntivo de sepsis y luego fueron transportadas al Laboratorio de Medicina Nuclear de dicho hospital para su preparación y posterior análisis.

Se determinaron los valores séricos de IL-6 utilizando para ello el sistema automatizado IMMULITE<sub>DPC</sub>.

Paralelamente se revisaron en los expedientes médicos de cada paciente para analizar los resultados de laboratorio obtenidos de las pruebas de rutina establecidas en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt para los pacientes con diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal: Recuento de glóbulos blancos, Proteína C Reactiva, cultivos y Velocidad de Sedimentación Eritrocitaria.

Se estableció la concordancia entre las determinaciones de IL-6 y las pruebas de rutina anteriormente mencionadas para establecer un patrón de comportamiento en los casos presuntivos de sepsis neonatal.

Se revisaron las historias clínicas para definir factores de riesgo de sepsis neonatal.

## 6. Diseño del estudio:

- a. Tipo de estudio: Determinístico, descriptivo.
- b. Muestra: Se recolectaron 30 muestras de suero de recién nacidos con diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- c. Análisis de resultados: Tabla de contingencia de 2x2

Prueba de Kappa, para establecer concordancia entre los resultados del cultivo y los niveles de IL-6, PCR, VSE y RGB



## VIII. RESULTADOS

Se realizó la medición de los niveles séricos de IL-6 en recién nacidos a término (de 37 semanas a 41 semanas) y pretérmino (menores de 37 semanas) que se encontraban en la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt y que de acuerdo a observación médica se encontraban bajo diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas para la separación del suero, en la mayoría de los casos el volumen de muestra fue mínimo y con un alto porcentaje de hemólisis. Se realizaron en total 3 corridas en el equipo IMMULITE<sub>DPC</sub> con sus respectivas calibraciones utilizando para ello los ajustadores y los controles alto y bajo de IL-6 proporcionados en el juego de reactivos.

Los niveles de IL-6 fueron determinados por medio del sistema automatizado IMMULITE<sub>DPC</sub>. Se analizaron un total de 30 muestras de suero obtenidas por medio de punción venosa o capilar.

Se revisaron los expedientes médicos tomando nota de la historia clínica y los resultados de las pruebas de rutina para diagnóstico de sepsis neonatal: PCR, RGB, VSE y cultivos en las hojas de registro. (Anexo 3)

La VSE fue excluida como parámetro en este estudio debido a que solo el 20% de los resultados de la misma aparecen reportados en los expedientes médicos, el 80% restante se reportó como "Muestra Insuficiente" debido a la dificultad de la obtención de un volumen de sangre adecuado para la realización de esta prueba, aún utilizando micrométodo.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico utilizando la prueba de Kappa para establecer la concordancia entre los mismos y la IL-6, obteniendo para el RGB/IL-6 y hemocultivo/IL-6 un índice Kappa=0 y para la PCR/IL-6 un índice Kappa =0.37.

El rango de referencia para IL-6 se estableció de acuerdo a la literatura revisada desde no detectable (<5 picogramos-pg-/mL) hasta 9.7 pg/mL. Para la PCR se consideraron positivas las que presentaron una concentración mayor a 6 mg/L al aglutinarlas con partículas de látex y en el caso del RGB se tomaron como rango de referencia los valores

arriba de  $10000/\text{mm}^3$  para recién nacidos a término y los valores arriba de 12000 o por debajo de  $7500/\text{mm}^3$  en recién nacidos a pretérmino. (16, 28, 32)

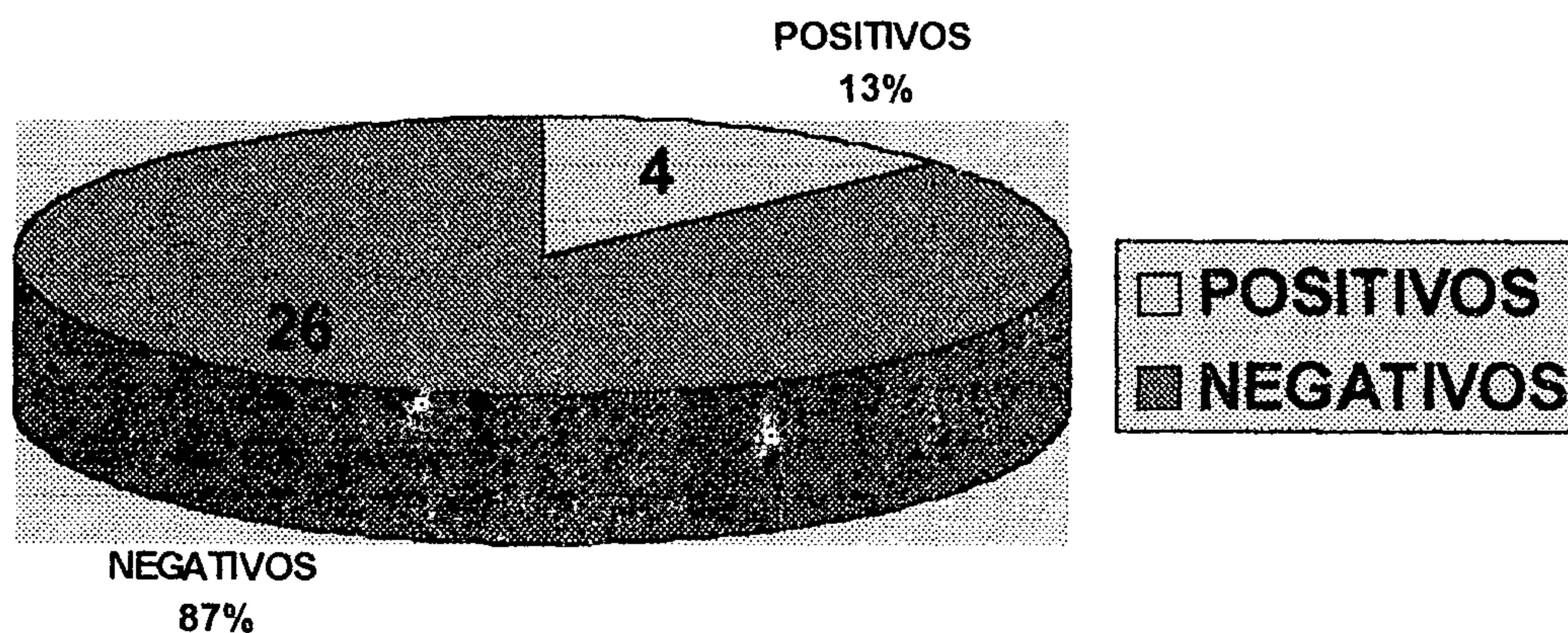
Como se puede observar en la gráfica No. 1, 4 de los 30 casos (13%) analizados presentaron valores alterados de IL-6, PCR y RGB (Tabla No. 3, Anexo No. 4) y para los fines de este estudio fueron considerados como positivos. En ninguno de los casos los resultados del hemocultivo realizado fueron positivos, con lo cual no cumple en este caso como primer criterio diagnóstico, ya que si así se considera ninguno de los casos es positivo. De los casos anteriormente mencionados, considerados como positivos en este estudio, dos corresponden al producto de un parto gemelar donde uno presentó valores de IL-6 = 389 pg/mL, PCR Positivo, RGB=14000/ $\text{mm}^3$  y hemocultivo negativo, y el otro con valores de IL-6 =12.2, PCR Positivo, RGB=4000/ $\text{mm}^3$ . Ambos fallecieron de shock séptico según consta en los expedientes respectivos. Al último de los antes mencionados se le realizó un cultivo de aspirado traqueal, presentando resultados positivos para *Klebsiella pneumoniae.*, *Escherichia coli.* y *Staphylococcus aureus.* Sin embargo no se obtuvo aislamiento en el hemocultivo.

También se observan valores elevados de IL-6 en otros casos en los cuales no existen valores alterados de RGB y PCR, de la misma forma que se obtuvieron valores alterados de RGB y PCR sin tener valores elevados de IL-6, los cuales en conjunto representan el 86.7% de los casos estudiados y se consideran como negativos. (Anexo 5)

La administración de antibióticos Ampicilina y Gentamicina es utilizada como quimioterapia de primera línea en la Unidad de Neonatología en todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de sepsis neonatal, según se pudo constatar al revisar las historias clínicas de cada paciente, además de determinar que los factores de riesgo más frecuentes son: la ruptura prematura de membranas, partos atendidos en casa en condiciones sépticas, la falta de control prenatal y otras complicaciones derivadas de los anteriormente expuestos. (Gráfica No. 2)

Según los resultados obtenidos se puede determinar que la medición de los valores de IL-6 en neonatos con diagnóstico presuntivo de sepsis no puede utilizarse por sí sola como diagnóstico definitivo, ni sustituir a ninguna de las pruebas establecidas de rutina, sin embargo no es excluyente por lo que puede ser introducida en conjunto con las mismas para mejorar el diagnóstico.



**GRAFICA No. 1****RESULTADOS POSITIVOS Y NEGATIVOS  
PARA CASOS DE SEPSIS NEONATAL  
SEGÚN LOS VALORES OBTENIDOS  
DE LA MEDICION DE IL-6, PCR Y RGB**

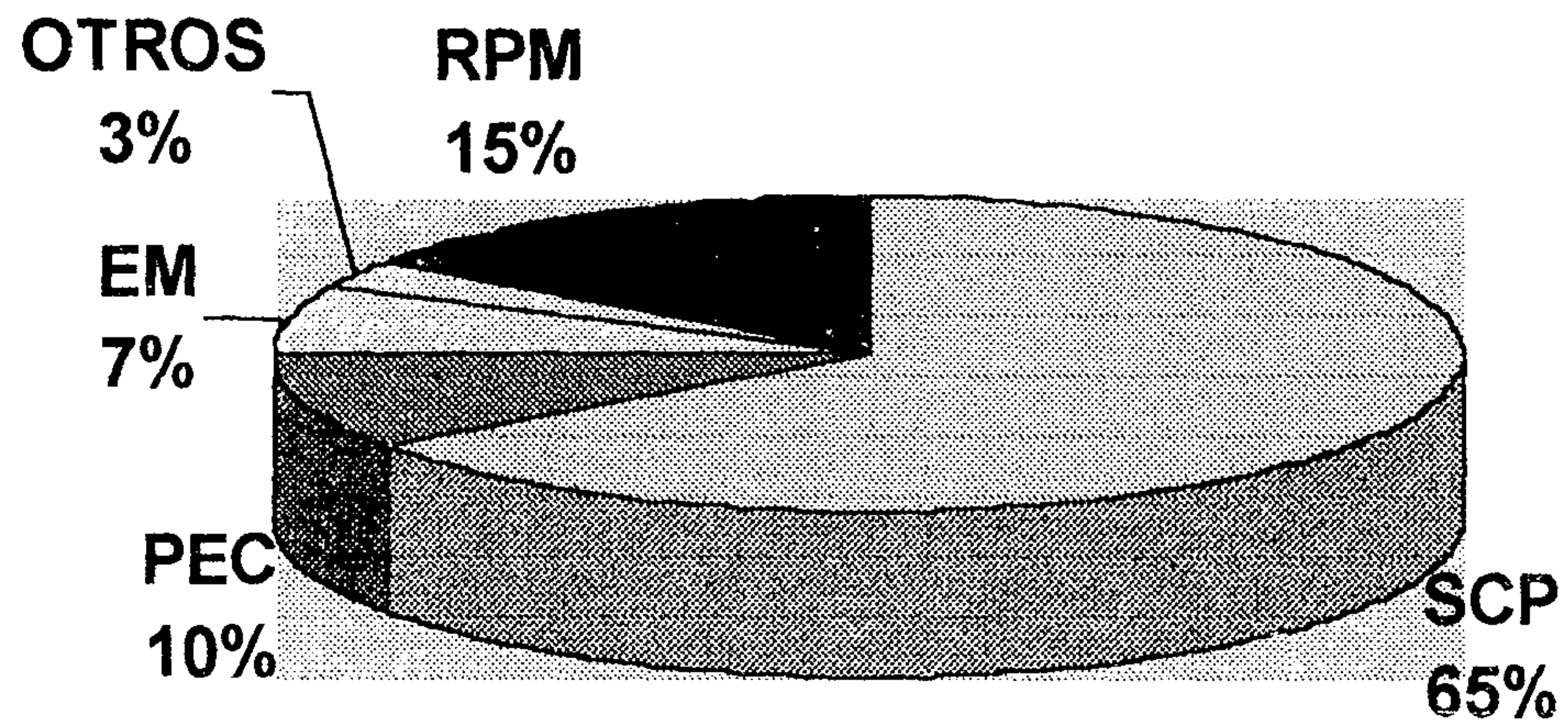
No. Total de casos: 30

Casos considerados positivos: 4 (13%)

Casos considerados negativos: 26 (87%)

**GRAFICA No. 2**

**FACTORES DE RIESGO EN LOS CASOS DE SEPSIS NEONATAL EN BASE A LOS DATOS PROPORCIONADOS EN LA HISTORIA CLINICA DE CADA PACIENTE**



**SCP: SIN CONTROL PRENATAL  
PEC: PARTO ATENDIDO EN CASA  
EM: ENFERMEDAD MATERNA  
RPM: RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**



## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los índices de concordancia obtenidos al analizar los resultados sugieren poca o ninguna concordancia entre sí, estos datos son el reflejo de las dificultades que presenta el diagnóstico precoz de sepsis neonatal .

Si se toma en cuenta que el primer criterio diagnóstico que debe cumplirse en los casos presuntivos de sepsis neonatal , es la demostración de la infección por medio del hemocultivo y se observa que en ninguno de los casos se obtuvo algún aislamiento del mismo todos serían considerados negativos.

De los 30 casos estudiados solamente 4 (13%) puede considerarse positivo para sepsis neonatal, tomando como criterio los valores elevados de los tres parámetros medidos (PCR, IL-6 y RGB), aunque no se confirmó ninguno con positividad en el hemocultivo. Esto indica que en efecto existen dificultades en la obtención de resultados positivos aún habiendo sepsis. Un ejemplo de ello es el aislamiento de tres microorganismos en un cultivo de aspirado traqueal de un paciente, ya que fácilmente estos microorganismos pueden introducirse en el torrente sanguíneo y ser detectados en un hemocultivo.

( 8, 15, 21, 23)

Hasta hace algún tiempo en Guatemala, aún se utilizaban técnicas manuales en la realización de los hemocultivos, sin embargo actualmente se cuenta con métodos automatizados que han mejorado e incrementado el aislamiento de microorganismos causantes de sepsis por ejemplo en un estudio realizado en el Hospital General San Juan de Dios, donde fueron estudiados 108 recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis neonatal, para establecer la etiología de sepsis neonatal temprana, se obtuvo un 30% de positividad en los hemocultivos lo cual demuestra que la incorporación de tecnología de punta en microbiología equipara la cultivo-positividad a la que se hace referencia en la literatura de países desarrollados. Por otro lado se sabe que estos métodos automatizados han proporcionado resultados satisfactorios en otros centros asistenciales de la ciudad capital. (35-38).

Debe considerarse que aún utilizando los mejores métodos , los neonatos con sepsis bacteriana pueden tener resultados negativos en los hemocultivos y las técnicas empleadas en la realización de estos, aún en los mejores centros de diagnóstico a nivel mundial,

presentan dificultades y arrojan una positividad de solo el 60% mientras que el 40% restante es negativo aún habiendo sepsis. Esto se debe a que existen variedad de factores que pueden influir en la obtención de los resultados entre los cuales destacan la dificultad de la toma de muestra en los recién nacidos, el volumen y manipulación de la misma, la hemólisis y la administración de antibióticos u otras sustancias que pueden interferir en el crecimiento bacteriano. (6, 7, 20)

Se hace necesario entonces contar con pruebas de laboratorio que proporcionen resultados en pocas horas y que orienten el diagnóstico antes de obtener los resultados del hemocultivo (diagnóstico precoz) en los casos sospechosos de sepsis neonatal, esto con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad por esta patología.

En otros estudios realizados, donde se han determinado valores de IL-6 y PCR para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, la IL-6 por sí sola presenta una sensibilidad de 78% y especificidad de 71% el valor predictivo positivo es de 40% y el valor predictivo negativo es de 93%, sin embargo al utilizarla en combinación con valores de PCR la sensibilidad aumenta hasta 96% y la especificidad a 74%, el valor predictivo positivo es de 74% y el valor predictivo negativo es de 99%. Ver tabla No. 2 (8,11, 15, 21, 23, 15)

En este estudio el índice Kappa de concordancia más alto se obtuvo al relacionar los resultados de IL-6 con los de PCR, aunque  $Kappa=0.37$  indica una concordancia débil puede decirse que al utilizar estas dos pruebas en conjunto se obtiene mejores resultados en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.

La concordancia que se obtuvo al relacionar los valores de RGB e IL-6 fue nula. Esto se explica porque en general el comportamiento de los recién nacidos ante la infección bacteriana no es el mismo que se observa en niños mayores y adultos que presentan fiebre alta, escalofríos, postración y leucocitosis. Más bien los signos y síntomas son indeterminados y por lo tanto existe cierta variabilidad en los valores para el RGB. En este estudio no se incluyó el Valor Absoluto de Neutrófilos (VAN), es decir la relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos, pero otros estudios sugieren la utilización del mismo ya que junto con la fórmula leucocitaria puede hacerse una mejor evaluación de los pacientes ya que proporcionan una información predictiva inmediata cuando se comparan con los valores normales para la edad. (1, 6, 7)



La IL-6 , el RGB y la PCR no son pruebas específicas para diagnóstico de sepsis neonatal, ya que pueden elevarse en otras circunstancias como shock hemorrágico, alteraciones de la inmunidad, traumatismos, etc. Por esta razón no pueden utilizarse por sí solas, pero en conjunto, pueden representar una buena opción en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, lo cual además de contribuir a proporcionar una terapia a tiempo, disminuiría los costos de hospitalización ya que teniendo los resultados de estas pruebas, podría hacerse una mejor evaluación del paciente y darle un tratamiento ambulatorio en algunos casos.

Sin duda el costo por prueba de IL-6 es más elevado en comparación, por ejemplo, con PCR y RGB pero si se toma en cuenta lo anteriormente expuesto probablemente esta situación sería compensada. En todo caso lo más importante es mejorar el pronóstico de la enfermedad y reducir los índices de morbilidad y mortalidad.

Entre los factores de riesgo de sepsis neonatal se mencionaron la falta de control prenatal, los partos en medios asépticos, ruptura prematura de membranas y otros. Debido a la condición socioeconómica y costumbres de las personas que acuden a este centro hospitalario aun se observan prácticas que ponen en peligro la vida de la madre y el recién nacido como por ejemplo tener los partos en sus hogares, que muchas veces no se encuentran en las condiciones apropiadas de higiene.

El porcentaje de casos considerados positivos para sepsis neonatal es bajo. Debe tomarse en cuenta que los resultados obtenidos pueden deberse a un sobrediagnóstico de casos presuntivos de sepsis neonatal, en los que influyen los factores de riesgo que se refieren en la historia clínica del paciente.

Aún queda mucho por decir en cuanto a diagnóstico de sepsis neonatal se refiere, por lo que estos resultados no son concluyentes y es necesario hacer más estudios relacionados con este tema para disponer de un panel completo de pruebas que apoyen y permitan hacer un diagnóstico rápido (precoz).

No se pretende sustituir el cultivo como primer criterio diagnóstico, pero si sugerir otras pruebas que permitan mejorar el mismo para reducir la morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal y proporcionar el tratamiento adecuado. Al mismo tiempo deben revisarse de manera exhaustiva las técnicas en la realización de los hemocultivos con el fin de determinar los factores que influyen en la obtención de los resultados.

## X. CONCLUSIONES

1. La inclusión de la medición de Interleucina –6 en el panel de pruebas de rutina para el diagnóstico de sepsis neonatal contribuye a mejorar el diagnóstico precoz de esta patología.
2. La utilización en conjunto de los resultados obtenidos del Recuento de Glóbulos Blancos, Proteína C Reactiva e Interleucina –6 puede proporcionar una buena orientación diagnóstica en casos de sepsis neonatal, antes de obtener los resultados del hemocultivo y por ende mejorar el diagnóstico precoz.
3. La ruptura prematura de membranas, la falta de control prenatal, los partos atendidos en medios sépticos fueron algunos de los factores de riesgo que se pudieron observar en este estudio . Estos factores de riesgo predisponen a sobrediagnosticar los casos de sepsis neonatal lo cual conlleva un aumento en los gastos de hospitalización y tratamiento por paciente.
4. Ninguno de los casos considerados positivos, con índices alterados de Proteína C Reactiva, Recuento de Glóbulos Blancos e Interleucina-6 fue confirmado con hemocultivo positivo.
5. La Velocidad de Sedimentación eritrocitaria (VSE) se excluyó de este estudio debido al gran porcentaje de muestras reportadas como “Muestra Insuficiente”, lo cual pone de manifiesto la dificultad de obtener un volumen adecuado de muestra en los recién nacidos para realizar esta y otras pruebas de laboratorio.



## XI. RECOMENDACIONES

1. Considerar la introducción de la medición de los valores de IL-6 en el panel de pruebas de rutina para diagnóstico de sepsis neonatal en el Hospital Roosevelt.
2. Incluir la determinación del VAN en el diagnóstico de sepsis neonatal para apoyar los resultados de las otras pruebas.
3. Elaborar un estudio de costo- beneficio en el caso de la introducción de IL-6 como prueba de apoyo diagnóstico.
4. Realizar estudios de casos y controles con el fin de establecer con certeza el comportamiento de la IL-6 y su relación con otras pruebas diagnósticas.
5. Utilizar la terapia antibiótica basada en las pruebas de sensibilidad, siempre que el hemocultivo sea positivo, para evitar crear resistencia a los antibióticos de elección: Ampicilina y Gentamicina.
6. Realizar estudios que involucren el comportamiento de otras interleucinas y determinar su valor diagnóstico en casos de sepsis neonatal.
7. Revisar y mejorar los procedimientos de toma de muestra en los recién nacidos con el fin de obtener mejores resultados en los análisis que se llevan a cabo.

## XII. ANEXOS

### Anexo 1

**TABLA No 1**  
**Datos de laboratorio en el diagnóstico de Sepsis Neonatal**  
**Sensibilidad y Especificidad (29)**

<b>CRITERIO</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>
Cuenta absoluta de glóbulos blancos ( $<5000 - >32000 /\text{mm}^3$ )	17-90%	31-100%
Relación Células Inmaduras/segmentados ( $> 0.2$ )	96%	92%
Cuenta de plaquetas ( $<$ de $100000/\text{mm}^3$ ) con tamaño aumentado	42-52%	79-95%
Hemocultivo	27-38%	60-100%
PCR ( $>10 \text{ mg/l}$ )	94%	61%
Tres de ellos positivos	90%	90%
Cuatro de ellos positivos	95-97%	95-97%



## Anexo 2

TABLA No 2

Niveles idóneos de decisión para la PCR y las citocinas estudiadas en sangre periférica, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para los distintos puntos de corte.(5)

	PCR	IL-1	IL-6	IL-8	TNF	IL-2Rs
<b>Nivel de decisión</b>	1.52 mg/dl	24.5 Dg/ml	30 Dg/ml	63 Dg/ml	3.5 Dg/ml	2780 U/ml
<b>Sensibilidad</b>	80	60	61	74	64	63
<b>Especificidad</b>	92	87	80	88	96	91
<b>VPP (%)</b>	93	62	52	64	58	58
<b>VPN(%)</b>	85	75	89	94	88	88

**VPP: Valor predictivo positivo**

**VPN: Valor predictivo negativo**

**mg/dl : miligramos /decilitro**

**Dg/ml : decagramos/mililitro**

**U/ml: Unidades internacionales/mililitro.**

**Anexo 3. Hoja de recolección de datos.**

No. Correlativo \_\_\_\_\_ No. De expediente médico \_\_\_\_\_

Datos del Paciente:

Nombre de la madre: \_\_\_\_\_ No. De Cuna \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Peso al nacer: \_\_\_\_\_

**Historia Clínica**

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

Factores de riesgo:

Parto en casa \_\_\_\_\_ Enfermedad materna \_\_\_\_\_ Control prenatal \_\_\_\_\_

Parto atendido en medio séptico \_\_\_\_\_ Otros cultivos positivos :

Especificar: \_\_\_\_\_

Datos de laboratorio:

Velocidad de sedimentación eritrocitaria: \_\_\_\_\_

Recuento de glóbulos blancos: \_\_\_\_\_

Proteína C reactiva \_\_\_\_\_

Interleucina -6 \_\_\_\_\_

Hemocultivo \_\_\_\_\_

Tratamiento: (antibióticos utilizados)

---



---



---



---



---



---



## Anexo 4.

**TABLA No 3**  
**RESULTADOS DE IL-6, PCR, RGB Y HEMOCULTIVOS**  
**DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO PRESUNTIVO**  
**DE SEPSIS NEONATAL EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA**  
**DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**  
**DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

No. correlativo	IL-6 (pg/mL)	PCR (mg/L)	RGB/mm <sup>3</sup>	HEMOCULTIVO
1	Menor de 5	Negativo	15800	Negativo
2	Menor de 5	Positivo	14200	Negativo
3	Menor de 5	Negativo	10600	Negativo
4	Menor de 5	Negativo	19900	Negativo
<b>5</b>	<b>389</b>	<b>Positivo</b>	<b>14000</b>	<b>Negativo</b>
6	Menor de 5	Negativo	11500	Negativo
7	8.3	Negativo	10000	Negativo
8	Menor de 5	Negativo	17000	Negativo
<b>9</b>	<b>12.2</b>	<b>Negativo</b>	<b>4000</b>	<b>Negativo</b>
10	Menor de 5	Negativo	9050	Negativo
11	Menor de 5	Negativo	3300	Negativo
12	17.9	Negativo	4170	Negativo
13	519	Negativo	7610	Negativo
14	416	Negativo	11200	Negativo
15	Menor de 5	Negativo	9550	Negativo
16	69.7	Negativo	10800	Negativo
17	Menor de 5	Negativo	11900	Negativo
18	Menor de 5	Positivo	18800	Negativo
19	Menor de 5	Positivo	6100	Negativo
20	15.8	Positivo	6500	Negativo
21	6.7	Negativo	4000	Negativo
<b>22</b>	<b>83.7</b>	<b>Positivo</b>	<b>11600</b>	<b>Negativo</b>
23	Menor de 5	Negativo	6700	Negativo
<b>24</b>	<b>411</b>	<b>Positivo</b>	<b>7500</b>	<b>Negativo</b>
25	Menor de 5	Negativo	5200	Negativo
26	Menor de 5	Negativo	6000	Negativo
27	7.3	Negativo	11000	Negativo
28	Menor de 5	Negativo	4000	Negativo
29	108	Negativo	7500	Negativo
30	Menor de 5	Negativo	5600	Negativo

En negrilla se observan los resultados considerados positivos.

### XIII. REFERENCIAS

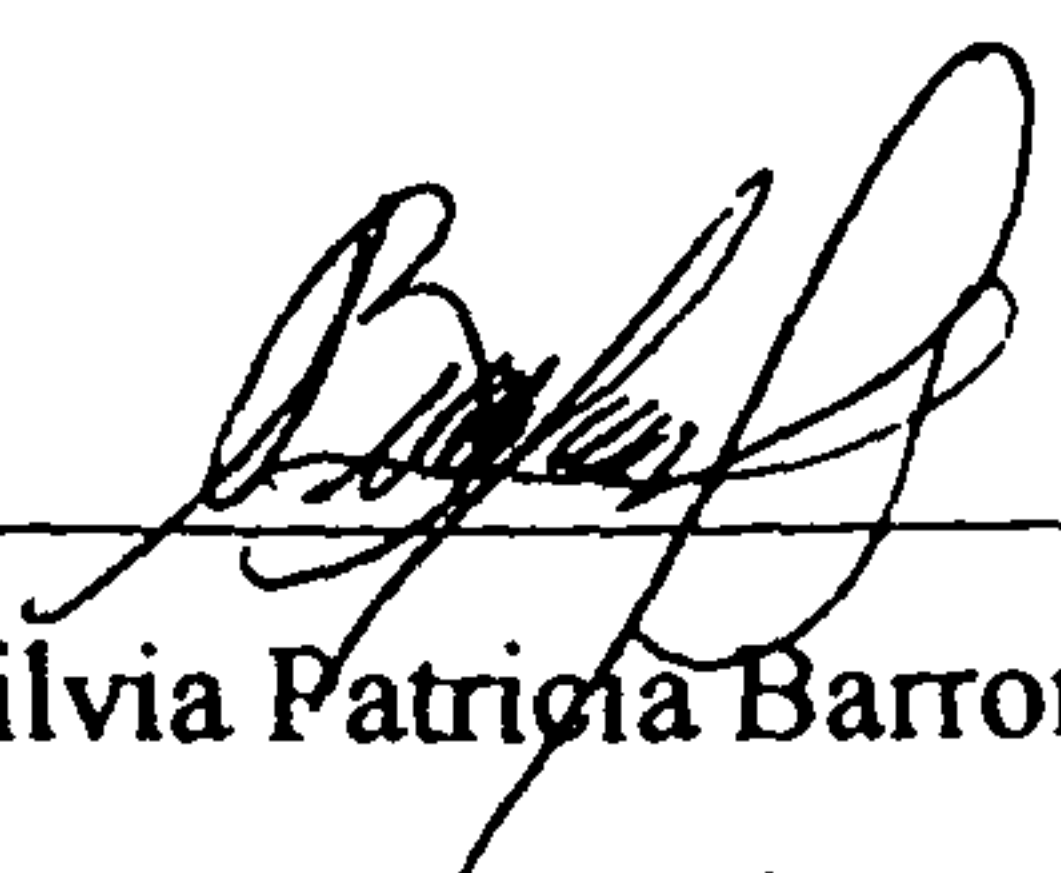
1. Nelson WE. , Tratado de Pediatría. 15ª de. España: Mac Graw-Hill Interamericana. Vols.2, vol. 1, 1997 (p. 661-63, 881-85).
1. Ibarra A. ,Gil M., Tema3: Sepsis Neonatal. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos y Urgencias Hospital Torrecadenas Almeria . PáginadeInternet: Consultada 16/01/01 <http://www.ucip.net/enfermeria/profesional/planes/tema03.htm>
2. Inflamación. Página de Internet: Consultada 1/03/01 <http://www.eco.uncor.edu/docentes/bender/inflamac.htm>
3. Martin A., et al. Respuesta Inflamatoria en el sistema nervioso central secundaria a asfixia perinatal. ARS Pharmaceutica 1996; 37:981-88
4. Santana C., et al. Mediadores Inflamatorios en la Sepsis Neonatal. Servicio de Neonatología Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias (Las Palmas GC) y Hospital Universitario de Canarias (Tenerife). Consultada 16 de enero 2001  
Página de Internet <http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/Congreso/Ponencia/medinfla.htm>
5. Guevara J., Sepsis neonatal: Valoración Integral antes de una decisión antimicrobiana. Comentario. Unidad de Neonatología Hospital Luis Ortega-Portlamar. Página de Internet: Consultada 16/01/01 <http://www.udo.edu.ve/x/asclep/Sepsis.htm>
6. Cabanillas P. Factores de Riesgo y Manifestaciones precoces en sepsis neonatal. Página de Internet: <http://www.gestion.com.pe/GM/archivo/2000/jul/17/3/actu.HTM>  
Consultada 16/01/01
7. Doellner H., et al. Interleukin-6 concentration in neonates evaluated for sepsis. J Pediatr 1998; 132:295-99
8. Vankrieken L., IL-6 and IL-8 in Preterm Intrauterine Infection. Comentario .Página de Internet: <http://www.dpcweb.com/medical/fertility/articles/99-fall-ue3.html> Consultada 1 de marzo 2001
9. Madigan MT. Brock: Biología de los microorganismos. 8ª ed. España: Prentice-Hall International, 1998. XVIII+986+A-1-11+G-1-11+I-1-30 (p. G-2, G-10)
10. Albuquerque EM. , Interleucinas na sepse neonatal. J. Pediatr 1998.



11. Wilson DC. , Et al. Predictive Value of soluble immunological mediators in neonatal infection. Clin Sci 1994; 87:165-71
13. Stites D., Terr A., Parslow T., Inmunología Básica y Clínica. 8ª ed. Mérito J. Trad. México: El Manual Moderno, S.A. de C. V., 1996. XVIII+1099 (p.11155, 173-89).
14. Roitt I. , Brostoff J., Male D. Immunology. 3ª ed. London, England: Mosby, 1993. XII+25.13p. (p. 7.8-7.14)
15. Ng PC. , Et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with citokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. Arch Dis Child 1997; 77: F221-27.
16. Onal EE. , et al. Interleukin-6 concentration in neonatal sepsis. Lancet 1999; 353:239-40
17. Tierney L., et al. Diagnóstico Clínico y tratamiento. 29ª ed. México: El Manual Moderno S.A de C.V., 1994. 1486 p (p. 1137-38)
18. Krugman S., Ward R., Katz S. Enfermedades Infecciosas. 6ª ed. México: Interamericana S.A. de C.V., 1980. VII+491 p. (178-87)
19. McKenzie SB. Hematología Clínica. México: El Manual Moderno S.A. de C.V., 1991.497 p.(p.52)
20. McGowan K., et al. Outpatient pediatric blood cultures: Time to positivity. Pediatrics 2000; 106: 256-63
21. Kuster H., et al. Interleukin -1 receptor antagonist and Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. Lancet 1998; 352:1271-77
22. Ali H., et al. Mechanisms of inflammation and leucocyte activation. Med ClinN Am 1997; 81: 1-28
23. Messer J., et al. Evaluation of Interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr 1996; 129:574-80

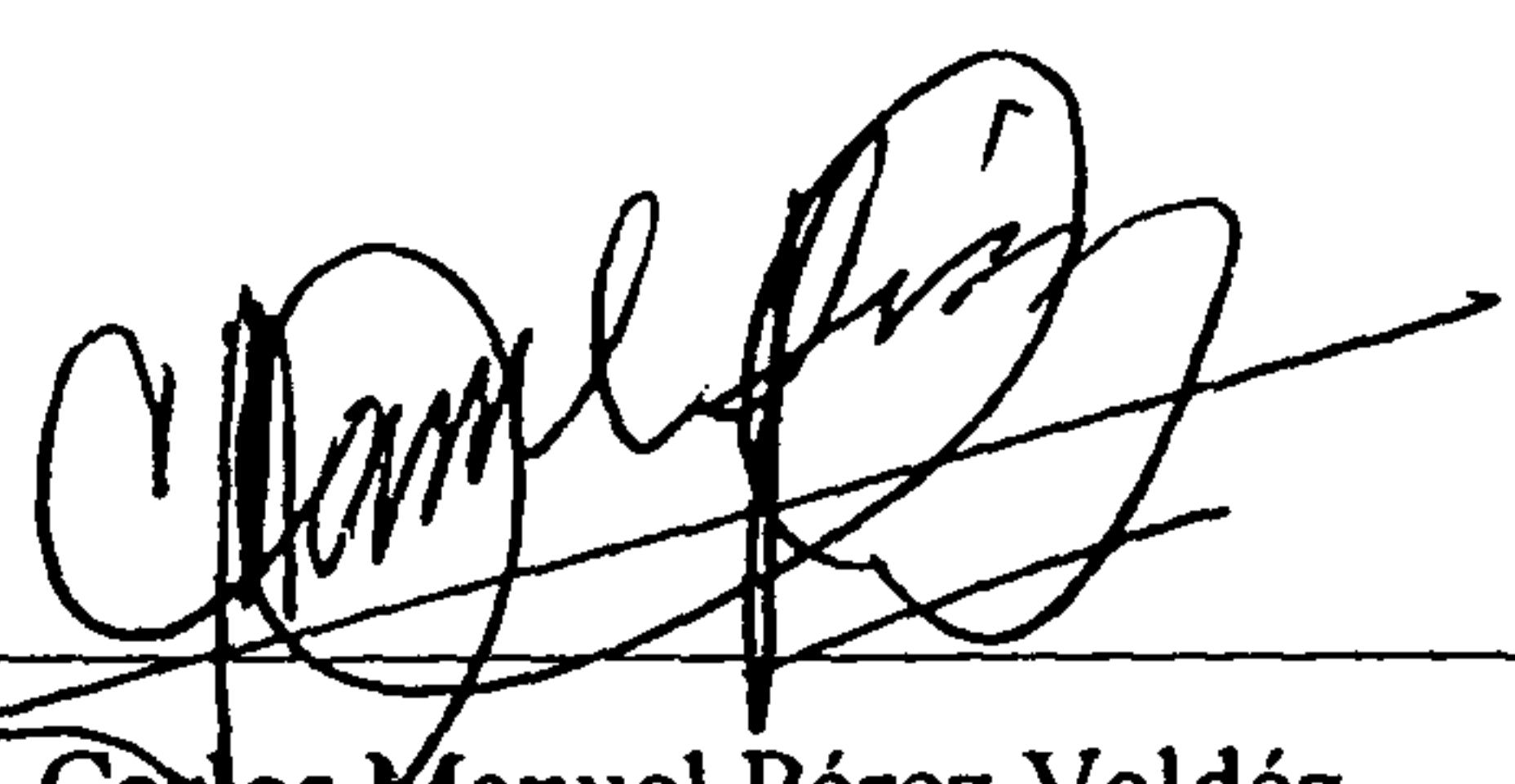
24. Krugman S., Ward R., Katz S. Enfermedades Infecciosas. 6<sup>a</sup> ed. México: Interamericana S.A. de C.V., 1980. VII+491 p. (178-87)
25. Bellanti JA. Inmunología. 3<sup>a</sup> ed. Folch A., trad. México: Interamericana S.A de C.V., 1986. XII+662p. (p.231-40)
26. García M, et al. Corticoterapia postnatal. Página de Internet: Consulta 1/03/01  
<http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/Corticot.htm>
27. Kind C, Pepys M, The role of serum C- reactive protein (CRP) measurement in clinical practice. *Inte. Med.* 5, 112-151 1984.
28. Stanbio Laboratory, Inc Data. Documento informativo .
29. Terapia Racional en Sepsis Neonatal. Cyber Pediatría. Consultada 16/01/01  
Página de Internet: <http://www.geocities.com/HotSprings/Villa/1333/neonato1,.htm>
30. Escobar G., et al. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq 2000$  grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 200; 106:256-63
31. Club IMMULITE. Documento informativo Marzo 2001
32. DPC MEDLAB Documento informativo 26 de febrero 2001
33. Delgado Rodríguez M. Diseños para el estudio de pruebas diagnósticas y factores pronósticos. En: Doménech JM, editor. Diseño de estudios sanitarios. Barcelona: Editorial-Gráficas Signo, 2000
34. Bland JM, Altman dg (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*: 307-310
35. Chúa C, Gracioso C, Montenegro J, Figueroa M. Etiología de Sepsis Neonatal Temprana. Resumen. Departamento de Pediatría Hospital General San Juan de Dios. Guatemala. Sin Fecha.
36. Gordillo M. Hemocultivos. Documento Informativo. Sección de Microbiología Hospital Roosevelt. Guatemala Sin fecha.
37. Entrevista telefónica con la Licda. Elsa Jáuregui. Jefe de Microbiología Laboratorio de Hospital General San Juan de Dios. Guatemala 19 de junio 2002.
38. Entrevista personal con el Lic. Jorge Matéu. Supervisor de Bacteriología, Unidad de Diagnóstico Humano Laboratorio Nacional de Salud. Guatemala 24 de junio 2002.





Silvia Patricia Barrondo Lima

Tesista



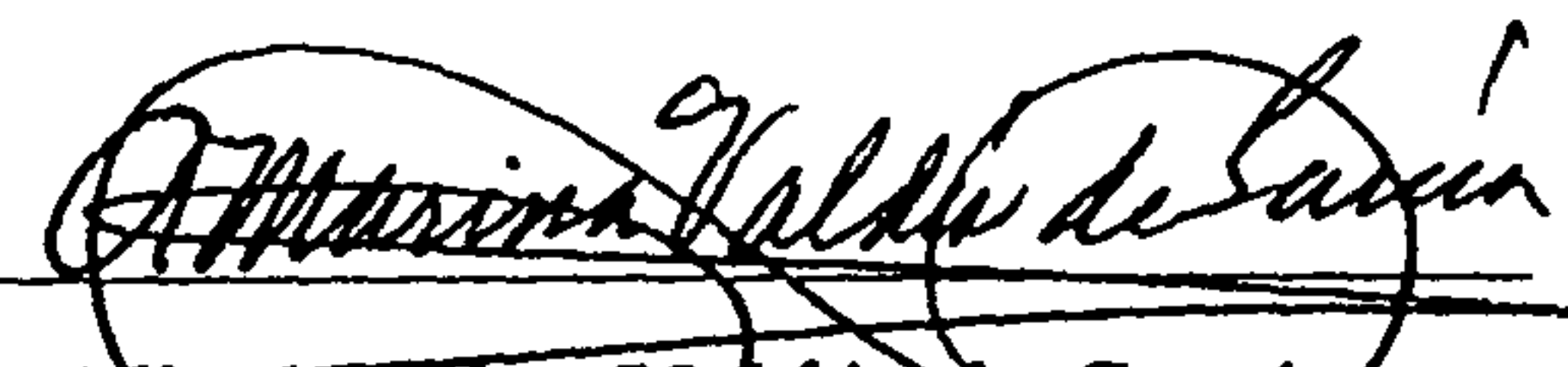
Dr. Carlos Manuel Pérez Valdéz

ASESOR



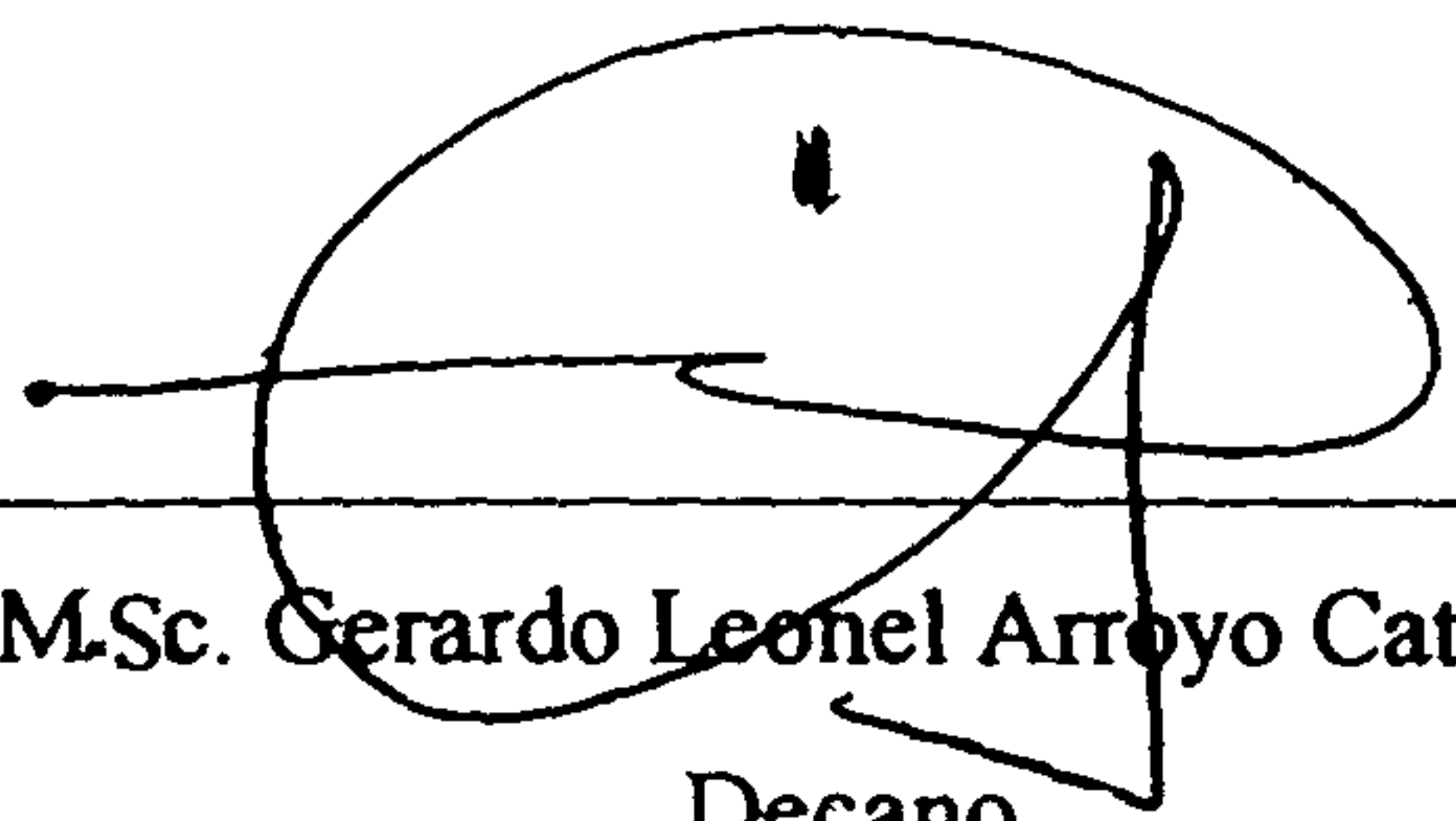
Licda. Mayra L. Barrondo de Sánchez

ASESOR



Licda. Alba Marina Valdés de García

Directora



M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán.

Decano