



**HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA**

**"Amplitud de distribución eritrocitaria en los primeros 3 días de
vida como predictor de sepsis neonatal temprana en recién
nacidos pretérmino de menos de 35 semanas de gestación,
eutróficos."**

Dra. Adriana Reyes Loredo

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Carolina Villegas Álvarez

DIRECTOR METODOLÓGICO

M. en C. Mauricio Pierdant Pérez

CO-DIRECTOR

D. en E. Francisco Jesús Escalante Padrón

Febrero, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS

“Amplitud de distribución eritrocitaria en los primeros 3 días de vida como predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino de menos de 35 semanas de gestación, eutróficos.”

PRESENTA

Dra. Adriana Reyes Loredo

Firmas

DIRECTOR Dra. Carolina Villegas Álvarez	
DIRECTOR METODOLÓGICO M. en C. Mauricio Pierdant Pérez	
CO-DIRECTOR D. en E. Francisco Jesús Escalante Padrón	

Sinodales	
M. en C. Ma. Victoria Lima Rogel.	
M. E. Ana Ruth Mejía Elizondo	
D. en C. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	D. en E. Francisco Jesús Escalante Padrón Coordinador de la Especialidad en Neonatología.



Resumen

Objetivos. Determinar si el valor de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) en las primeras 72 horas de vida predice sepsis neonatal temprana en pacientes prematuros <35 semanas de gestación (SDG), eutróficos.

Sujetos y métodos. Se analizaron retrospectivamente expedientes de 125 pacientes recién nacidos <35 SDG, eutróficos, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central Dr. "Ignacio Morones Prieto" en 2018 y 2019. Se registraron biometrías hemáticas, PCR y gasometrías en las primeras 72 horas de vida, así como datos clínicos y factores de riesgo para sepsis temprana. No se incluyeron pacientes con malformaciones congénitas mayores, asfixia perinatal, ni sepsis tardía. Se definió sepsis temprana con 2 parámetros de laboratorio alterados y uno clínico. Además, se registró si los pacientes contaban con diagnóstico de sepsis temprana en su expediente, si cursaron con choque por sepsis temprana y/o muerte relacionada a esta patología.

Resultados. La media de edad gestacional al nacimiento fue 31.44 SDG y el peso 1467.32 g. Por género, 57 (45.6%) fueron femenino. En total 46 pacientes tuvieron diagnóstico de sepsis temprana (42 con diagnóstico según el expediente y 16 cumplían los criterios de sepsis del estudio). Se llevó a cabo la regresión logística con el modelo SEPSIS TEMPRANA~ (RDW+ relación leucocitos/neutrófilos (L/N) + PCR + hiperglicemia) y se encontró para RDW p 0.58, IC95% 0.83-1.35. Al utilizar el mismo modelo para choque por sepsis temprana y muerte relacionada a sepsis temprana se encontró para hiperglicemia una p 0.00003, OR 18.49, IC95% 5.06-84.58 y p 0.002, OR 33.6, IC95% 6.49-341.94 respectivamente. Por escalamiento del modelo se realizó la regresión logística SEPSIS TEMPRANA~ (PCR + hiperglicemia) y se obtuvo para hiperglicemia p 0.002, IC95% 1.7-10.73, OR 4.189.

Conclusiones. El RDW medido en las primeras 72 horas de vida en recién nacidos menores de 35 SDG, eutróficos no es factor predictivo para sepsis neonatal temprana. La hiperglicemia en los primeros 3 días de vida en RN menores de 35 SDG, eutróficos se asocia con sepsis neonatal temprana, así como con muerte y choque relacionados a la misma.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

Dedicatorias

A los incansables, los leales, los constantes... los enviados de Dios para mí.

Índice

Resumen	I
Dedicatorias	II
Antecedentes.	1
Justificación.....	9
Pregunta de investigación.	10
Hipótesis.....	10
Objetivos.	10
Sujetos y métodos.....	11
Análisis estadístico.....	14
Ética.	16
Resultados.	17
Discusión.....	23
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.	26
Conclusiones.....	27
Bibliografía.	28
Anexos.	32

Índice de cuadros

Tabla 1. Cuadro de Variables.....	13
Tabla 2. Variables demográficas	18
Tabla 3. Resultados de Laboratorio	19
Tabla 4. Primer modelo de regresión logística para sepsis temprana.....	20
Tabla 5. Segundo modelo de regresión logística para sepsis temprana.....	20
Tabla 6. Modelo de regresión logística para choque séptico.....	21
Tabla 7. Modelo de regresión logística para muerte por sepsis temprana..	21

Índice figuras

Figura 1. Selección de pacientes	17
--	----

Lista de abreviaturas y símbolos

RDW: Amplitud de distribución eritrocitaria

RN: Recién nacido(s)

SDG: Semanas de gestación

BE: Exceso de base

LCR: Líquido cefalorraquídeo

PCR: Proteína C reactiva

UCIN(s): Unidad(es) de Cuidados Intensivos Neonatales

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

PCA: Persistencia del conducto arterioso

DBP: Displasia broncopulmonar

SNAP II: Score for Neonatal Acute Physiology

L/N: Relación leucocitos/neutrófilos

HG: Hiperglicemia

PLT: Plaquetas

NI/NT: Relación de neutrófilos inmaduros sobre neutrófilos totales



Antecedentes.

La sepsis neonatal temprana es uno de los problemas más comunes y graves en neonatología, particularmente en los recién nacidos (RN) de menor edad gestacional y se define por la presencia de un hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo para una bacteria patogénica, obtenido en las primeras 72 horas luego del nacimiento (1-3).

En Estados Unidos de América y países desarrollados la incidencia de sepsis neonatal temprana confirmada por cultivo es de 0.6-0.8 por cada 1,000 RN vivos. Sin embargo, es inversamente proporcional a la edad gestacional; de tal manera que en menores de 34 semanas de gestación (SDG) aumenta y llega a 6 de cada 1,000 RN (1,2). De 6 a 16 veces más RN reciben tratamiento para sepsis aún con cultivo negativo en estos países (4). En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el 2019 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) 267 pacientes, de los cuales 61 tuvieron diagnóstico de sepsis temprana según datos tomados del informe anual del servicio de Neonatología.

En los últimos 25 años la incidencia de sepsis neonatal temprana ha disminuido en los RN a término gracias a la administración de terapia antimicrobiana intraparto, sin embargo, el impacto de esta medida es menos clara en los RN pretérmino (2). La diferencia radica en que en los RN a término la patogénesis inicia más comúnmente durante el trabajo de parto, mientras que en los RN pretérmino comienza antes del inicio de éste. Las infecciones intra-amnióticas son causa importante de óbitos y en un 25% de los casos provocan trabajo de parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas (2,5).

En los RN menores de 35 SDG se han utilizado análisis univariados para relacionar edad gestacional, peso al nacimiento, ruptura prematura y ruptura prolongada de membranas, trabajo de parto pretérmino, edad y raza materna, fiebre materna intraparto, tipo de nacimiento, así como administración de antibióticos intraparto con el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana; sin embargo, la contribución



independiente de dichos factores ha sido difícil de cuantificar, a excepción de la edad gestacional. Particularmente, el uso de la Calculadora de Riesgo de Sepsis Neonatal Temprana no se recomienda en neonatos de menos de 35 SDG. Uno de los objetivos de abordar el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana en esta población es identificar a aquellos con el menor riesgo y en quienes, a pesar de su inestabilidad clínica, puede evitarse el uso de antibióticos de manera empírica (2).

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana son los cultivos de sangre o de LCR, sin embargo, es importante considerar que éstos pueden ser imprecisos por dar resultados falsos positivos o falsos negativos y los resultados no son inmediatos (4). Al excluirse los resultados de los hemocultivos que se consideran contaminación, la proporción de cultivos positivos en el primer día de vida es del 0.8% y aumenta a 15% para los que son tomados en el 7o día (6). La razón para el alto número de casos con cultivo negativo no es clara, pero podría explicarse por niveles bajos de bacteriemia, muestra de sangre insuficiente (<0.5-1 ml), tratamiento con antibiótico a la madre durante el trabajo de parto. Sin embargo, no podemos negar la posibilidad del sobrediagnóstico de sepsis neonatal temprana en RN no infectados como explicación para este fenómeno (4). Por lo anterior, y con el conocimiento de que la sepsis neonatal puede ser devastadora, se deben tomar decisiones clínicas tempranas en base a signos que resultan inespecíficos, sobre todo en RN de muy bajo peso al nacer. A su vez es imperativo minimizar la exposición a los antibióticos a fin de disminuir la incidencia de enterocolitis necrosante, así como de secuelas asociadas (asma, obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras) (7).

Los criterios para considerar a los RN pretérmino como de bajo riesgo para presentar sepsis neonatal temprana incluyen indicaciones obstétricas para el nacimiento pretérmino, nacimiento por cesárea en ausencia de trabajo de parto, inducción del trabajo de parto y ruptura de membranas previo al nacimiento. En estos casos no se inicia terapia antibiótica empírica ni se toman estudios de laboratorio, aunque también se puede tomar hemocultivo y mantener vigilancia clínica. Por otra parte, los criterios de alto riesgo de sepsis temprana en esta misma población incluyen nacimiento pretérmino por incompetencia cervical, trabajo de parto pretérmino, ruptura prolongada



de membranas, corioamnionitis o infección intra-amniótica y/o estado fetal desalentador agudo y sin causa identificable. En este último escenario, lo más razonable es tomar hemocultivo e iniciar antibiótico empírico, considerando tomar cultivo de LCR previo al inicio de los antibióticos (siempre y cuando esto no retrase el inicio del manejo y el RN lo tolere) (2).

Entre los estudios de laboratorio a considerar para el diagnóstico de la sepsis neonatal temprana la reacción en cadena de la polimerasa resulta una técnica rápida y sensible, además que tiene un alto valor predictivo negativo. Sin embargo, no se puede obtener la susceptibilidad del patógeno a los antibióticos y no es posible diferenciar entre una infección activa y una infección reciente que ya se ha resuelto, además la posibilidad de detectar contaminantes también es alta. Por último, la prueba no se encuentra disponible en nuestro medio. Otros métodos diagnósticos incluyen cuenta total y diferencial de leucocitos, cuenta absoluta de neutrófilos, así como de formas inmaduras y la relación de neutrófilos inmaduros y totales (NI/NT). Aunque la cuenta leucocitaria tiene sensibilidad limitada, la NI/NT igual o mayor a 0.2 sugiere infección bacteriana y en conjunto con un hemograma completo puede ser predictora si se obtienen a las 4 horas o más de vida. La mayor importancia de la cuenta de leucocitos es su valor predictivo negativo, toda vez que en caso de ser normal resulta poco probable tener cultivos positivos. Cabe destacar que los valores de la cuenta de células blancas son dinámicos en las primeras 12 horas de vida, por lo que el muestreo seriado a las 24 horas resulta más informativo. Otras pruebas diagnósticas como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, haptoglobinas, fibrinógeno, interleucinas 6, 8, factor de necrosis tumoral, entre otros, miden la respuesta inflamatoria. Sin embargo, no todas están disponibles en nuestro medio y tienen limitaciones (7,10). Cabe mencionar que ninguno de los métodos anteriores por sí sólo puede definir la existencia de sepsis neonatal temprana, ni predecir el pronóstico de esta entidad.

La PCR es el reactante de fase aguda más estudiado en neonatos y está disponible prácticamente en todas las UCINs en el mundo; su determinación es simple, fácil y económicamente accesible. Presenta baja sensibilidad al inicio de un proceso infeccioso, sin embargo, mediciones seriadas en combinación con otros reactantes de



fase aguda puede incrementar la detección de este. Es importante considerar que los RN pretérmino tiene una respuesta de PCR menos pronunciada con respecto a los RN de término (8). Además, existen múltiples condiciones no infecciosas que pueden elevar la PCR en el período perinatal como trabajo de parto y expulsivo prolongados, aspiración de meconio, hemorragia intraventricular y lesión tisular, por lo que el valor predictivo positivo de la PCR es bajo (9). Al igual que con la cuenta de células blancas, la ausencia de anomalías en la PCR tiene alto valor predictivo negativo (7,10).

El diagnóstico de sepsis neonatal temprana en caso de tener cultivos (cultivo de LCR y/o hemocultivo) negativos se puede establecer ante la presencia de signos clínicos de infección (inicio agudo de requerimiento de mayor soporte ventilatorio, apnea/bradicardia, hipotensión, hiperglicemia (HG), llenado capilar prolongado, palidez, piel moteada, letargia, irritabilidad, íleo, intolerancia a la alimentación, oliguria/anuria, crisis convulsivas) (10) y parámetros de laboratorio positivos, de los cuales aún existe variación entre autores y UCINs (NI/NT >0.16-0.2, leucocitosis >15,000-20,000/L o leucopenia <1,000-5,000/L, neutrofilia >12,000-14,500/L o neutropenia <1,000-7,500/L, cuenta plaquetaria menor a 150,000/L, PCR positiva, procalcitonina mayor de 0.5 ng/ml) (11-13). A pesar de estas consideraciones el equipo médico tiene un umbral reducido para sospechar sepsis neonatal temprana e iniciar terapia antibiótica empírica de manera correcta, sin olvidar que la terapia iniciada en muchas ocasiones se continúa por 5 a 7 días aún en ausencia de cultivos positivos a fin de minimizar el riesgo de un tratamiento parcial para una infección existente y verdadera (14).

Por todo lo anterior se ha buscado una herramienta que permita identificar RN pretérmino con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y con mayores posibilidades de presentar desenlace clínico adverso con el fin de establecer una monitorización más cercana y administrar el tratamiento adecuado. En este sentido la biometría hemática completa arroja datos que aún no han sido estudiados ni utilizados ampliamente en el contexto de la sepsis neonatal temprana en este grupo de pacientes, pero que resultan prometedores, como el RDW. Por otra parte, algunos estudios sugieren que la cuenta de células rojas nucleadas o eritroblastos y las



relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos son útiles para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana (3,11,15-17). Estas últimas han sido analizadas mayormente en RN a término, por lo que aún queda abierta la posibilidad de su estudio en RN pretérmino (11). La cuenta de eritroblastos, se ha analizado en diferentes unidades: eritroblastos/100 leucocitos y eritroblastos/mm³; la primera de ellas es la que se encuentra disponible en nuestro Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (11,16-18). Finalmente, el RDW ha sido estudiado como marcador en sepsis neonatal dado que se eleva en condiciones de producción disminuida o destrucción incrementada de eritrocitos, lo cual ocurre en presencia de inflamación o infección. Existe evidencia de que este marcador puede ser importante en la predicción de resultados adversos en pacientes con sepsis, falla cardíaca, pancreatitis aguda, endocarditis, diálisis peritoneal y niños clínicamente graves. La mayoría de los estudios acerca del valor pronóstico del valor del RDW se han llevado a cabo en adultos, pero muy pocos y con escasos pacientes en sepsis neonatal.

En 2014 Garofoli et al realizaron un estudio, en Italia, observacional retrospectivo en el que el objetivo fue medir los rangos de RDW al nacimiento en RN sanos a término, pretérmino y con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU); además de evaluar la asociación pronóstica del RDW con el desenlace clínico de RN críticos en el primer mes de vida, así como con la presencia de patologías neonatales tales como la persistencia del conducto arterioso (PCA), displasia broncopulmonar (DBP) y mortalidad en sepsis neonatal tardía. Se incluyeron 46 RN a término, 41 pretérmino, 35 con RCIU; en quienes se midió RDW en los primeros 3 días de vida, con medición al mes en los pretérmino y con RCIU. En lo que respecta a los RN pretérmino, la media de RDW en los primeros 3 días fue de 17.7 con desviación estándar de 2.06 y este valor no mostró diferencia estadísticamente significativa en comparación con el de los RN con RCIU. En el grupo de los pretérmino, 14 de ellos presentaron patologías neonatales típicas: 12 con PCA, 4 con DBP, 5 con sepsis neonatal tardía y 3 fallecieron; en estos RN se reportaron valores de RDW estadísticamente más altos. Para PCA contra no PCA se obtuvo $p=0.008$ en la muestra de los 3 primeros días de vida; para DBP contra no DBP el valor de p fue <0.005 en el muestreo del mes de vida;



para sepsis neonatal tardía contra no sepsis neonatal tardía $p < 0.003$ en los primeros 3 días de vida. 4 pacientes (entre pretérmino y RCIU) murieron en las primeras 2 semanas del estudio y el RDW inicial se asoció fuertemente con mortalidad (vivos contra fallecidos con RDW de 21.2 contra 16.7, siendo $p < 0.0001$). Al final del trabajo se concluyó que un valor de RDW alto resulta indicativo de riesgo en RN críticos, lo que sugiere la necesidad de confirmar, con más estudios, el valor pronóstico de este parámetro de laboratorio en patologías neonatales (15).

En 2017 Dalia Monir Ellahony et al llevaron a cabo un protocolo de investigación retrospectivo observacional donde recolectaron datos de expedientes de 500 neonatos admitidos a la UCIN del Hospital Universitario de Menoufia, en Egipto, entre mayo de 2015 y marzo de 2017. De estos pacientes se incluyeron aquellos menores de un mes con diagnóstico de sepsis o sospecha de sepsis; se excluyeron los menores de 37 SDG, con diagnóstico de asfixia perinatal y los que contaban con dos episodios de sepsis, sólo se tomó en cuenta el primero de ellos. En dicho trabajo se compararon y analizaron valores de RDW de ingreso contra la PCR, leucocitos totales y cuenta plaquetaria, donde se demostró principalmente la mortalidad a los 30 días. El RDW resultó significativamente más alto en los no sobrevivientes ($p < 0.0001$). De igual manera fue significativamente más alto en RN con choque séptico comparado con aquellos que tuvieron sepsis severa y sepsis neonatal ($p < 0.0001$). La regresión logística mostró una asociación positiva del RDW con la mortalidad (odds ratio de 1.31; 95% de intervalo de confianza, 1.241–1.399) (3).

En India Snehal L. Martin y colaboradores llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional en una UCIN por un período de 3 años (2013-2016) en el cual se compararon los valores de RDW de RN con sepsis con los de controles sin sepsis con edad gestacional y peso al nacimiento correspondientes. Se incluyeron un total de 251 RN mayores de 28 SDG en cada grupo. Se excluyeron RN con anomalías congénitas letales, encefalopatía severa, grandes para la edad gestacional, Apgar bajo a los 5 minutos, nacidos de madres con anemia ($Hb < 8g/dL$), gestaciones múltiples, ingesta materna de medicamentos que pudieran afectar el sistema hematopoyético fetal, sangrado materno significativo antenatal, historia familiar positiva para patologías



hematológicas. De igual manera se excluyeron RN con patologías como hydrops fetalis, hemorragia intraventricular grado 3 o 4, hemorragia feto-materna, cardiopatías cianógenas congénitas y choque. El RDW se tomó de la biometría hemática tomada en las primeras 6 horas de vida. Los niveles de RDW resultaron significativamente mayores en los RN con sepsis (19.9%) en comparación con los de los controles (18.9%) con un valor de $p < 0.001$. El RDW también fue mayor en los que no sobrevivieron con una $p < 0.003$. En base a estos resultados se concluyó que el RDW está asociado con sepsis neonatal y puede ser usado como predictor de mortalidad asociada a la misma (19).

En Egipto en el 2015 Samir Tamer Abdullah et al condujeron un estudio prospectivo de casos y controles en el que hicieron 3 grupos. El primero se conformó por 78 neonatos con sepsis, el segundo por 42 RN con sepsis severa y el tercero fue el grupo control con 60 RN correspondientes en edad gestacional al nacimiento, edad postnatal y género. Se excluyeron RN pretérmino, aquellos que presentaran cardiopatía congénita, anomalías congénitas, encefalopatía hipóxico-isquémica, enfermedad de membrana hialina y exposición previa a antibióticos. Los RN del grupo 1 fueron evaluados en severidad de la enfermedad mediante el Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP II) al ingresar a la UCIN. Se tomó muestra del RDW en sus primeras 12 horas de vida y previo a la administración de antibióticos. La mortalidad fue de 15.4% para el grupo 1 y 71.4% para el grupo 2. La puntuación del SNAP II correlacionó positivamente con un RDW incrementado ($p < 0.05$), así como la mortalidad ($p < 0.05$). El estudio concluyó que el RDW es un marcador pronóstico de utilidad para sepsis neonatal (20).

En lo que respecta a los valores de referencia de RDW en RN pretérmino, no se cuenta con valores bien establecidos ni estudiados para todas las poblaciones. En Estados Unidos de América se condujo un análisis retrospectivo de datos de laboratorio almacenados en la base de datos de Intermountain Healthcare con la finalidad de crear intervalos de referencia para el RDW. Los datos recabados correspondían a Hospitales con alturas sobre el nivel del mar de entre 800 y 1520 metros. Se analizaron datos obtenidos de RN del 1º de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2011 que contarán



con biometría hemática en los primeros 14 días de vida. El primer valor de RDW se registró de acuerdo con la edad gestacional al nacimiento y la edad postnatal y se correlacionó con la cuenta de reticulocitos tomada simultáneamente. Los valores de RDW de neonatos con hemoglobina o hematocrito fuera de los intervalos de referencia publicados previamente por el mismo grupo se excluyeron del análisis, ya que podrían no ser representativos de un verdadero rango de referencia. Se incluyeron valores de RDW de 165,613 biometrías hemáticas. Los valores de referencia para neonatos son más altos que aquellos de niños y adultos. Al nacimiento, el límite inferior de referencia para RN de término y pretérmino tardío es de 15.5%, mientras que el límite superior es 20% y hasta 23% para RN pretérmino. Al término del estudio concluyeron que el intervalo de RDW al nacimiento es de 15.5 a 20% y que estos valores no cambian de manera significativa en las primeras 2 semanas, excepto en aquellos RN que reciben transfusiones, en quienes el RDW aumenta (21).

Por todo lo anterior el presente trabajo tiene como objetivo definir, en la población de RN pretérmino eutróficos, el valor diagnóstico en sepsis neonatal temprana del RDW medido en las primeras 72 horas de vida, a fin de mejorar el manejo y la monitorización en esta población, toda vez que la sepsis neonatal y las complicaciones asociadas a la misma son un problema frecuente en el servicio de Neonatología de nuestro hospital y se reporta dentro de las 5 principales causas de mortalidad, sobre todo en los casos en que el manejo no resulta oportuno. Además, es importante mencionar que en nuestra unidad este parámetro no representa un gasto económico extra en la atención integral de nuestros pacientes y que puede resultar vital al no contar con otros marcadores como lo son procalcitonina o reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.



Justificación.

La incidencia de sepsis neonatal temprana aumenta conforme disminuye la edad gestacional, además dicha patología se encuentra entre los principales diagnósticos de los pacientes ingresados en la UCIN del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. La estrategia de la administración de terapia antimicrobiana intraparto no ha tenido un impacto claro en los RN pretérmino, en quienes la patogénesis de la enfermedad inicia antes del inicio del trabajo de parto; por lo que la disminución en la incidencia de esta patología en la población señalada no ha sido la esperada al aplicar esta medida. La sepsis neonatal temprana tiene gran impacto pues aumenta la morbimortalidad de quienes la padecen, en especial los RN menores de 35 SDG. Es necesario establecer estrategias innovadoras, rentables y disponibles que nos permitan respaldar el diagnóstico y establecer pronóstico de los pacientes con sepsis neonatal temprana e identificar a aquellos con mayor riesgo de desenlace adverso, a fin de establecer las medidas necesarias para disminuir su morbimortalidad.

En nuestra UCIN, como parte del abordaje y manejo de los RN pretérmino, se toma biometría hemática en las primeras 24 horas de vida y de ella se obtienen datos clásicamente utilizados para apoyar el diagnóstico de sepsis neonatal temprana (cuenta leucocitaria, índice bandas/neutrófilos, cuenta plaquetaria), sin embargo, existe información que se pasa por alto al momento de establecer el tratamiento y monitorización de estos pacientes ya que no ha sido confirmada como útil. Además, toda vez que no contamos con otros marcadores de importancia para esta patología, como lo son la procalcitonina y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, es imperante aprovechar al máximo nuestros recursos para ofrecer a nuestros pacientes la mejor aproximación diagnóstica y terapéutica de que disponemos. Consecuentemente, este trabajo toma su justificación de la posibilidad de que el RDW de las primeras 72 horas de vida tenga un valor en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, como ya se ha sugerido en algunos estudios realizados, sobre todo en RN a término.



Pregunta de investigación.

¿El RDW de los primeros 3 días de vida es útil para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en RN pretérmino eutróficos de menos de 35 SDG?

Hipótesis.

El RDW de los primeros 3 días de vida es útil para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en RN prematuros eutróficos de menos de 35 SDG.

Objetivos.

General

Determinar si el valor de RDW en las primeras 72 horas de vida es útil para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en RN eutróficos de menos de 35 SDG.

Específicos

Registrar la(s) biometría(s) hemática(s) completa(s) de las primeras 72 horas en los RN pretérmino eutróficos de menos de 35 SDG.

Diagnosticar niños con sepsis neonatal temprana de menos de 35 SDG eutróficos.

Contrastar los valores de RDW de los RN pretérmino eutróficos de menos de 35 SDG con sepsis neonatal temprana contra el RDW de aquellos del mismo rango de edad y que no presentaron sepsis neonatal temprana.

Secundarios

Relacionar el valor de RDW de los RN eutróficos menores de 35 SDG, que tienen diagnóstico de sepsis neonatal temprana con la presencia de choque séptico y/o mortalidad asociados a la misma.

Correlacionar los valores de RDW con los de cuenta plaquetaria, NI/NT, PCR y cuenta de leucocitos en RN eutróficos menores de 35 SDG, con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Sujetos y métodos.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Neonatología de la División de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se revisaron los registros clínicos de RN prematuros de menos de 35 SDG que ingresaron a la UCIN del 1º de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2019. Se incluyeron en el estudio todos aquellos registros clínicos que fueran menores de 35 SDG eutróficos, que hubieran nacido en el hospital y que contaran con una Bh completa, hemocultivo, PCR y gasometría de las primeras 72 horas de vida. No se incluyeron aquellos RN con malformaciones congénitas mayores, que tuvieran el diagnóstico de asfixia perinatal y de sepsis tardía y se eliminaron aquellos registros clínicos que no contaran con los datos en el expediente o que no se encontraran en el archivo. Las variables estudiadas se detallan en la Tabla 1.

Variables en el estudio:

Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
RDW	Amplitud de distribución eritrocitaria contenida en la(s) biometría(s) hemática(s) de los primeros 3 días de vida. En caso de contar con más de un valor se tomará en cuenta sólo el primero de cada uno de los 3 días, pudiendo tener 3 valores disponibles para el análisis estadístico.	Valores numéricos expresados en porcentaje (%), todos los encontrados.	%	Cuantitativa, continua
Dependiente				
Sepsis temprana con o sin hemocultivo positivo	1.- Con hemocultivo positivo: hemocultivo(s) positivo(s) tomado(s) y/o cultivos de LCR en las 1as 72 horas de vida en un paciente que haya recibido al menos 5 días de tratamiento con antibiótico, iniciando este en los primeros 7 días de vida, y que no esté documentado en el expediente que haya sido considerado contaminación. 2.-Sin hemocultivo positivo: hemocultivo y cultivo de LCR negativo tomado en las	si=0 no=1	-	Cualitativa dicotómica



	<p>primeras 72 horas de vida en un paciente que haya presentado:</p> <p>-2 o más de lo siguientes (en la misma biometría hemática):</p> <ol style="list-style-type: none">1) Cuenta de leucocitos <1,000 células/ul o >20,000 células/ul.2) Cuenta de neutrófilos >12,000 células/ul <1,000 células/ul.3) Relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales mayor de 0.20.4) Cuenta plaquetaria <150,000/mm³.5) PCR positiva (>0.5 mg/dl). <p>Más al menos 1 de los siguientes, luego del ingreso a la UCIN:</p> <ol style="list-style-type: none">6) Aumento en el requerimiento de soporte ventilatorio.7) Presencia de apnea.8) Hipotensión (Tensión arterial media menor a la correspondiente para la edad gestacional y peso).9) Hiperglicemia capilar >180mg/dl en 2 tomas consecutivas o más.10) Llenado capilar prolongado (<3 segundos)/coloración marmórea o terrosa.11) Temperatura axilar <36 °C o >38°C por más de 3 horas consecutivas.12) Presencia de vómito o distensión abdominal (aumento del perímetro abdominal mayor a 2 cm, sostenido por más de 12 horas).13) Acidosis metabólica (exceso de base (EB) < -5 mmol/l, PCO₂ = 35- 45 mmHg y pH < 7,35).			
--	--	--	--	--

	14) Uso de terapia anticomicial (documentado en la hoja de indicaciones).			
	15) Diuresis <1ml/kg/h.			
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Factores de riesgo	<p>Presentar cualquiera de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incompetencia cervical. 2. Trabajo de parto pretérmino. 3. Corioamnionitis y/o infección intra-amniótica. 4. Estado fetal desalentador agudo sin causa identificable. 5. Ruptura prolongada de membranas. 	<p>Si=0</p> <p>No=1</p>	-	Cualitativa, dicotómica
Edad gestacional	Semanas de gestación al nacimiento asignadas por el equipo de neonatología según las evaluaciones de Ballard o Capurro.	24 a 34.6 en base 7	SDG (semanas de gestación)	cuantitativa continua
Peso al nacimiento	El registrado al nacimiento en la hoja de enfermería que corresponde a la atención del parto o cesárea.	550 a 3200	gramos	cuantitativa continua

Tabla 1. Cuadro de Variables



Análisis estadístico.

Tipo de muestreo:

No probabilístico, consecutivo y definido de acuerdo con los criterios de selección.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó regresión logística no condicionada de acuerdo con el siguiente modelo:

Sepsis ~ RDW + peso + edad gestacional + Factor de riesgo

Las variables RDW, peso, edad gestacional son continuas y factor de riesgo es dicotómica, por lo que son 4 grados de libertad, la frecuencia reportada en RN que ingresan a la UCIN es de 37%, consecuentemente el tamaño de muestra requerido es de 108 a 216 pacientes, de acuerdo con Peduzzi, Concato y Feinstein (22,23).

Análisis estadístico:

En el análisis descriptivo, las variables continuas se expresaron como promedio y su desviación estándar y las medianas con sus rangos intercuartílicos, las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Para la comparación de los pacientes que no desarrollaron sepsis neonatal temprana contra los que si la desarrollaron, en las variables continuas de peso y edad, se evaluó la distribución de los datos con las pruebas de qqplot y Shapiro-Wilk, lo cual dio como resultado una distribución que difiere de lo normal. La homogeneidad de las varianzas se evaluó con prueba de Levene la cual resulto con varianzas homogéneas, por lo que se usó la prueba de Suma de rangos de Wilcoxon para la comparación de los dos grupos. Para las variables categóricas con frecuencias mínimas esperadas mayores a 5 se usó chi-cuadra y para aquellas menores a 5 se usó prueba exacta de Fisher. Se realizó análisis de regresión logística para ver la asociación entre RDW y otras variables con respecto



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

a la presentación de sepsis neonatal temprana y complicaciones, como choque séptico y mortalidad, mediante un modelo de 4 variables. Para la correlación de las variables continuas se usó r de Pearson o Spearman según los resultados de normalidad. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de p mayor o igual a 0.05. Se usó el programa estadístico R for Windows 3.5.2.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

Ética.

La investigación se llevó a cabo bajo las normas establecidas para investigaciones en seres humanos de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

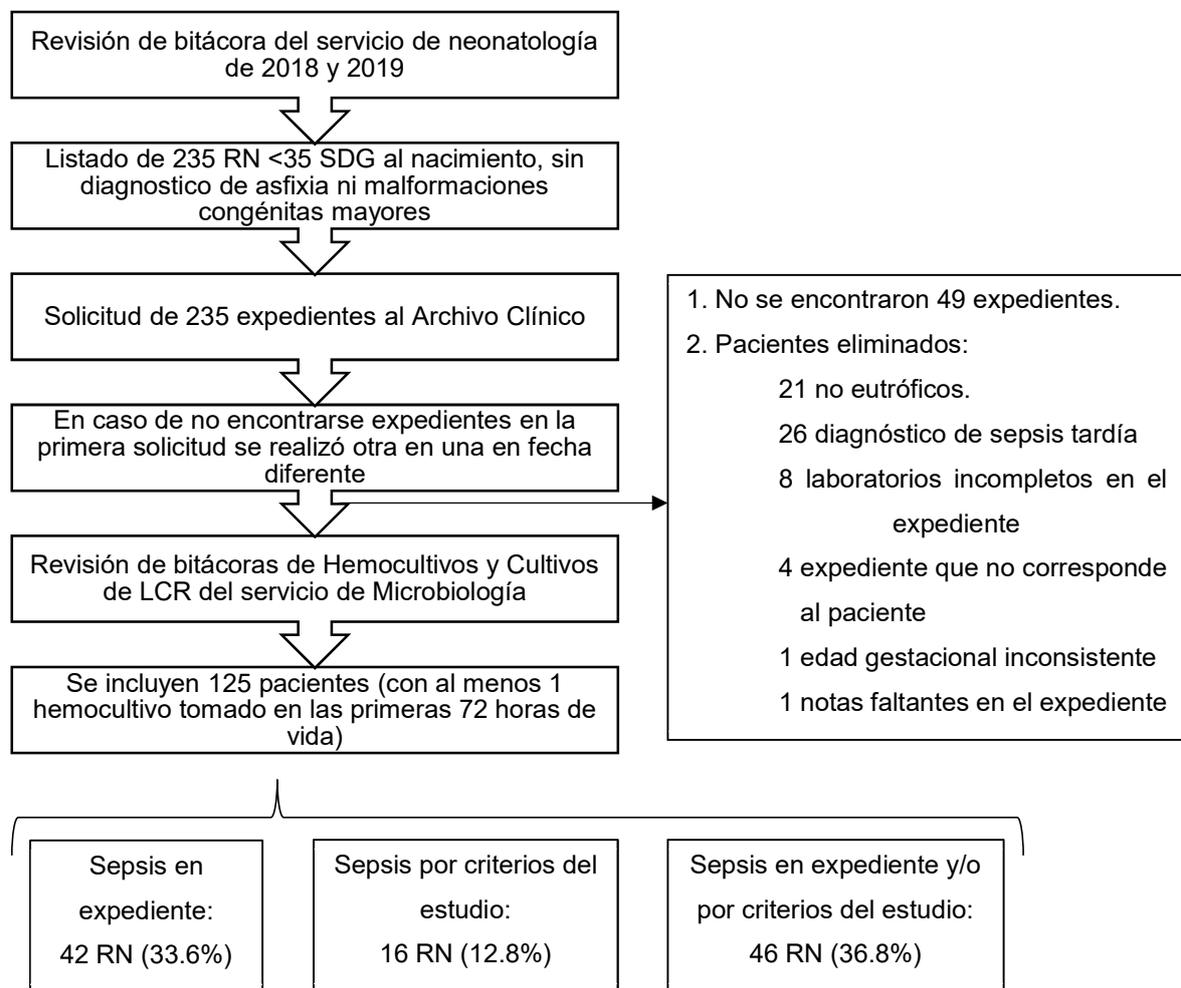
Fue una investigación sin riesgo ya que por ser retrospectivo se revisaron registros clínicos. Se solicitó autorización al Director del Hospital para la revisión de los mismos y los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos mediante la firma de carta compromiso (Anexo 1).

El protocolo de investigación con número 26-19 fue aprobado por el Comité de Investigación con registro COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427 (Anexo 2).

Resultados.

Se revisaron los expedientes de 235 RN menores de 35 SDG, sin asfixia perinatal ni malformaciones congénitas mayores, que ingresaron y egresaron de la UCIN del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” del 1o enero de 2018 al 31 diciembre de 2019. De los cuales se eliminaron 49 por no contar con el expediente y 61 por no cumplir con los requerimientos para necesarios para continuar en el estudio, por lo que la muestra fue de 125 pacientes (Figura 1).

Figura 1. Selección de pacientes



La media de edad gestacional al nacimiento fue de 31.44 ±2.71 SDG y de peso



1467.32 \pm 430 g. Por género 57 (45.6%) fueron de sexo femenino. Un total de 46 pacientes cursaron con sepsis temprana, de estos 42 (91.3%) contaban con el diagnóstico en el expediente clínico, pero sólo 16 (34.78%) cumplían con los criterios de sepsis mencionados establecidos en el estudio. Los niveles de glucosa fueron medidos por glucometría capilar y se consideró como punto de corte para HG un valor de 180 mg/dl, obteniendo un total de 16 (12.8%) pacientes que cursaron con cifras elevadas de glucosa. Las complicaciones presentadas fueron 5 pacientes con choque séptico y 10 fallecimientos. La media de edad en los pacientes que no desarrollaron sepsis temprana fue de 32.14 \pm 2.37 SDG, mientras que en los pacientes con sepsis fue de 30.24 \pm 2.86 SDG, con una diferencia de p 0.00023. La media de peso en los pacientes que no desarrollaron sepsis temprana fue de 1586.14 \pm 387.39 g y en los que si la presentaron fue de 1263.26 \pm 424.07 g. Los datos demográficos de los pacientes que desarrollaron sepsis temprana y de los que no se muestran en la Tabla 2, donde podemos ver que tanto la edad como el peso tuvieron diferencia estadísticamente significativa, al igual que HG, clínica de hipoperfusión y clínica de dificultad respiratoria, con p <0.05.

Tabla 2. Variables demográficas.			
Datos	No sepsis n=79	Sepsis n=46	p
Edad (SDG), media \pm DE, mediana (RIQ)	32.14 \pm 2.37, 33.1 (3.15)	30.24 \pm 2.86, 30 (4.05)	0.00023*
Sexo femenino, n (%)	34 (43.03)	23 (50)	0.45**
Peso (gramos), media \pm DE, mediana (RIQ)	1586.14 \pm 387.39, 1610 (487.5)	1263.26 \pm 424.07, 1215 (716.25)	0.00006*
RDW (%), media \pm DE, mediana (RIQ)	16.01 \pm 1.65, 15.7 (2.05)	16.02 \pm 1.66, 15.7 (2.05)	0.98*
Hiperglicemia, n (%)	0 (0)	16 (34.78)	<0.00001**
Clínica de hipoperfusión, n (%)	0 (0)	11 (23.9)	<0.00001***
Clínica de dificultad respiratoria, n (%)	0 (0)	16 (34.78)	<0.000001**

Tabla 2. Variables demográficas

*Rangos asignados de Wilcoxon



***Chi-cuadrada*
****Prueba exacta de Fisher*

Los resultados de laboratorio de los 125 pacientes incluidos para la elaboración de la regresión logística y de la correlación se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de laboratorio			
Variable	1a MEDICIÓN	2a MEDICIÓN	3a MEDICIÓN
	MEDIA ±DE	MEDIA ±DE	MEDIA ±DE
Hemoglobina mg/dl	16.91 ±2.27	16.65 ±3.42	16.07 ±4.21
Leucocitos x 10³/mm³	8.73 ±4.79	12.78 ±10.9	9.52 ±4.94
Neutrófilos x 10³/mm³	4.57 ±3.36	6.70 ±4.70	4.71 ±3.44
Leucocitos/neutrófilos	2.29 ±1.02	1.93 ±0.64	2.38 ±0.93
Linfocitos x 10³/mm³	3.02 ±1.35	3.78 ±3.64	3.55 ±1.50
Plaquetas /mm³	205 640 ±64 579.2	168 325.8 ±60 107.22	183 821.4 ±84 319.96
Relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales	0.016 ±0.031	0.011 ±0.019	0.016 ±0.031
Bandas	0.064 ±0.144	0.058 ±0.119	0.073 ±0.138
Eritroblastos por cada 100 leucocitos	22.77 ±43.72	11.61 ±21.87	9.64 ±23.38
Amplitud de distribución eritrocitaria %	16.01 ±1.65	16.43 ±2.16	16.40 ±1.40
Proteína C reactiva mg/dl	0.71 ±2.81	0.46 ±1.14	1.44 ±4.89
Ph	7.30 ±0.08	7.34 ±0.10	7.30 ±0.12
Presión arterial de dióxido de carbono	39.94 ±9.59	35.65 ±11.70	39.90 ±12.39
Bicarbonato	19.26 ±3.08	18.49 ±3.23	18.82 ±4.56
Exceso de base	-6.50 ±3.24	-6.12 ±3.45	-6.91 ±4.61
Lactato	3.07 ±1.75	2.3 ±0.78	2.28 ±1.92

Tabla 3. Resultados de Laboratorio de las muestras tomadas en las primeras 24 horas de vida (1ª medición), entre las 24 y 48 horas de vida (2ª medición) y entre las 48 y 72 horas de vida (3ª medición).

Se realizó la regresión logística para determinar la contribución del valor de RDW en las primeras 72 horas de vida para la predicción de sepsis neonatal temprana, por lo que se usaron los valores de la primera biometría hemática tomada antes de las 24 horas de vida extrauterina. Se eliminaron las variables: nivel de plaquetas (PLT), síntomas de dificultad respiratoria (apnea y aumento en el soporte ventilatorio) y

síntomas de hipoperfusión periférica (intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, hipotensión, llenado capilar retardado, distermia, oliguria, acidosis metabólica) al tener una significancia estadística menor a las demás variables estudiadas. Por lo que se usaron las variables de RDW, L/N, PCR e HG. El modelo empleado es el siguiente: SEPSIS TEMPRANA~ (RDW+ L/N+ PCR+ HG). Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Primer modelo de regresión logística para sepsis temprana.			
Variable	P	OR	IC95%
RDW	0.58	1.068	0.83, 1.35
L/N	0.63	1.096	0.74, 1.66
PCR	0.08	1.159	1.00, 1.41
HG	0.002	4.304	1.72, 11.28

Tabla 4. Primer modelo de regresión logística para sepsis temprana. RDW: amplitud de distribución eritrocitaria, L/N: relación leucocitos/neutrófilos, PCR: proteína C reactiva, HG: hiperglicemia.

Se observa como los IC al 95% de RDW cruzan la unidad, por lo que no es posible determinar si es un factor de riesgo o protector para el desarrollo de sepsis temprana, y con una p no significativa estadísticamente ($p= 0.58$). Por escalamiento del modelo se realizó un segundo cálculo con las variables de PCR e HG por su mayor valor estadístico, con el siguiente modelo: SEPSIS TEMPRANA~ (PCR+ HG). Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Segundo modelo de regresión logística para sepsis temprana.			
Variable	p	OR	IC95%
PCR	0.06	1.167	1.01, 1.42
HG	0.002	4.189	1.70, 10.73

Tabla 5. Segundo modelo de regresión logística para sepsis temprana. PCR: proteína C reactiva, HG: hiperglicemia.

Para relacionar el valor de RDW de los RN menores de 35 SDG, eutróficos, que tienen diagnóstico de sepsis neonatal temprana con la presencia de choque séptico se realizó

una regresión logística con el siguiente modelo: CHOQUE SÉPTICO~ (RDW + L/N + PCR + HG). Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Modelo de regresión logística para choque séptico.			
Variable	p	OR	IC95%
RDW	0.71	1.07	0.71, 1.56
L/N	0.66	0.85	0.37, 1.51
PCR	0.32	1.0998	0.83, 1.30
HG	0.00003	18.49	5.06, 84.58

Tabla 6. Modelo de regresión logística para choque séptico. RDW: amplitud de distribución eritrocitaria, L/N: relación leucocitos/neutrófilos, PCR: proteína C reactiva, HG: hiperglicemia.

Luego se realizó la regresión logística para determinar la contribución del valor de RDW en las primeras 72 horas de vida para la predicción de muerte por sepsis, por lo que se usaron los mismos valores a los del modelo para sepsis temprana. El modelo empleado es el siguiente: MUERTE POR SEPSIS~ (RDW + L/N + PCR + HG). Los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Modelo de regresión logística para muerte por sepsis temprana.			
Variable	p	OR	IC95%
RDW	0.53	1.15	0.72, 1.78
L/N	0.69	0.84	0.29, 1.63
PCR	0.16	1.15	0.87, 1.40
HG	0.0002	33.6040	6.49, 341.94

Tabla 7. Modelo de regresión logística para muerte por sepsis temprana. RDW: amplitud de distribución eritrocitaria, L/N: relación leucocitos/neutrófilos, PCR: proteína C reactiva, HG: hiperglicemia.

Por último, se correlacionaron los valores de RDW de los 125 pacientes con los de la cuenta plaquetaria, NI/NT, PCR y cuenta de leucocitos en RN eutróficos menores de 35 SDG. Para esta correlación se tomaron en cuenta como pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, tanto a aquellos que contaban con el diagnóstico en el expediente, como a los que cumplieron criterios de acuerdo con el estudio. Los resultados estadísticamente significativos fueron los siguientes:



La segunda NI/NT en el segundo día de vida del paciente (NI/NT2) obtuvo una media de 0.01. Se procedió a correlacionar su medición con respecto a la segunda medición de RDW (RDW2) con prueba r de Spearman, obteniendo $r = 0.34$ (IC 95% -0.007, 0.62), $p = 0.054$.

La tercera NI/NT en el tercer día de vida del paciente (NI/NT3) obtuvo una media de 0.016. Se procedió a correlacionar su medición con respecto a la tercera medición de RDW (RDW3) con prueba r de Spearman, obteniendo $r = 0.39$ (IC 95% 0.028, 0.67) $p = 0.036$.

La segunda medición de cuenta de leucocitos en el segundo día de vida del paciente (LEU2) obtuvo una media de $12.78 \times 10^3/\text{mm}^3$. Se procedió a correlacionar su medición con respecto a la segunda medición de RDW (RDW2) con prueba r de Spearman, obteniendo $r = -0.36$ (IC 95% -0.63, -0.008), $p = 0.04$.



Discusión.

La respuesta inflamatoria sistémica detectada en las primeras 72 horas de vida extrauterina, en ausencia de una infección confirmada por hemocultivo y/o cultivo de LCR, puede ser indicativa de riesgo alto para el RN muy prematuro de enfrentar sepsis neonatal. La detección de esta respuesta sugiere realizar modificaciones con respecto al manejo y monitorización del RN. Este periodo temprano de la vida de un prematuro coincide con una vulnerabilidad inmunológica mayor, así como con la posibilidad de presentar inflamación subclínica persistente. Cuanto mayor es la prematurez más inmaduro y vulnerable es el sistema inmune. Los neutrófilos tienen un papel preponderante en la protección del RN contra infecciones. Sin embargo, ellos forman una muy baja proporción de células sanguíneas antes de las 32 SDG (24). La respuesta inmune en el RN prematuro no es simplemente hipo funcional o subdesarrollada sino funcionalmente distinta que la del RN a término y la del adulto.

El RDW se ha sugerido por algunos autores como un marcador de inflamación (3,15,19,20), sin embargo, en este trabajo no se confirmó su utilidad como predictor de sepsis neonatal temprana, choque séptico o muerte por sepsis en RN menores de 35 SDG eutróficos.

En Turquía, Aksoy et al evaluaron, retrospectivamente, los valores de RDW de 46 pacientes con peso menor de 1,000 gr al nacimiento y con diagnóstico de sepsis temprana, coincidente con los 46 pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana de nuestro estudio (incluidos los pacientes con diagnóstico de acuerdo con el expediente y a los criterios de este trabajo). 35% de sus pacientes murieron y aunque no se estableció la relación de la muerte con el diagnóstico de sepsis temprana, concluyeron que la tasa de mortalidad no se relacionó con el incremento del RDW (25).

Abbasoglu et al, también en Turquía, analizaron retrospectivamente el cambio en el RDW tomado en el primer y tercer día de vida de 63 RN con diagnóstico de sepsis



temprana con cultivo positivo y concluyeron que este cambio no fue estadísticamente significativo para el pronóstico en términos de mortalidad (26). En base a que el diagnóstico de sepsis neonatal temprana es inequívoco, al contar con cultivos positivos, este estudio adquiere gran valor al momento de evaluar los cambios en el RDW de pacientes en sus primeros 3 días de vida.

En contraste con nuestros resultados, Snehal L. Martin et al en India, en su estudio prospectivo realizado con 502 RN mayores de 28 SDG, encontraron que el RDW de las primeras 6 horas de vida fue significativamente mayor en los RN con sepsis que en aquellos que no la presentaban. El RDW también fue mayor en los que no sobrevivieron (19). Sin embargo, es importante destacar que en este estudio no quedan claras las consideraciones para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, ya que el abordaje para sepsis se basó en las guías del National Neonatology Forum (27), las cuales no indican los criterios diagnósticos.

Por otro lado, en el trabajo observacional retrospectivo realizado en 2014 por Garofoli et al, midieron el RDW en los primeros 3 días y al mes de vida de 41 RN pretérmino, entre otros RN de edades gestacionales sin relevancia para el trabajo actual. Cinco de los RN pretérmino presentaron sepsis neonatal tardía y mostraron valores de RDW más altos con respecto a aquellos sin sepsis, con $p < 0.003$ (15). La muestra es claramente pequeña y en sus conclusiones incluyen la necesidad de realizar más estudios para poder validar sus resultados, los cuales se contraponen a lo encontrado para sepsis neonatal temprana en este trabajo de investigación.

En el RN con sepsis se han detectado alteraciones en la vía metabólica y transporte de glucosa y colesterol, así como en la glucólisis. El impacto de la HG en la morbimortalidad infecciosa en RN de bajo peso ha sido escasamente estudiado. La HG ha sido previamente ligada, tanto en animales como humanos, a alteraciones en la respuesta inmune debido a la modulación de las citocinas pro y antiinflamatorias (28-32), discapacidad de la respuesta de neutrófilos (33) y depresión de las células que median la inmunidad (34).



Un estudio retrospectivo de Faustino y Apkon reportó un incremento significativo de riesgo de muerte en RN con elevada glucosa en las primeras 24 horas de admisión (35). Más en concreto, según un estudio analítico que incluyó 502 RN con diagnóstico de sepsis con hemocultivo positivo o sepsis probable, la HG por arriba de 200 mg/dl se ha relacionado significativamente con mortalidad. De 35 pacientes con glicemia >200 mg/dl 17 (48.6%) fallecieron, mientras que esto sólo ocurrió en 32% con glicemia <40mg/dl, 9.9% con 40-100mg/dl y 23.2% con 100-200mg/dl (36). Todo lo anterior concuerda con lo encontrado en el presente trabajo.



Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

Este trabajo tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo como lo son el riesgo de error y/o sesgos en la información, la potencial pobre calidad de la información que se recolecta y las dificultades en seleccionar un grupo control adecuado.

Aunado a esto, el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en ausencia de hemocultivo y/o cultivo de LCR positivos, no ha dejado de ser un reto para el clínico y no se ha llegado a la unificación de criterios diagnósticos, además de que muchos de estos son subjetivos, haciéndolo más complicado.

Por otro lado, la sobrevida del RN pretérmino ha ido en aumento y cada vez más pacientes con prematurez extrema y en el límite de viabilidad ingresan en las UCINs, lo que representa un grupo de pacientes con presentación variada de las patologías propias del prematuro de acuerdo con su grado de inmadurez.

Aún con esto, y precisamente por el tipo de población del que se trata, los estudios retrospectivos son de gran utilidad al arrojar información que permita proponer trabajos prospectivos mejor enfocados y con mayor posibilidad de éxito, sin que su realización represente un riesgo injustificado para el RN prematuro.

De acuerdo con lo encontrado en este estudio retrospectivo y en la revisión de la literatura realizada no consideramos de utilidad realizar un estudio prospectivo con enfoque en RDW en sepsis neonatal temprana.



Conclusiones.

El RDW medido en las primeras 72 horas de vida en RN menores de 35 SDG eutróficos no es factor predictivo para sepsis neonatal temprana, ni es de utilidad en el pronóstico de esta patología en términos de choque séptico o muerte por sepsis.

Por otro lado, la HG en los primeros 3 días de vida en RN menores de 35 SDG, eutróficos se asocia con sepsis neonatal temprana, así como con muerte y choque relacionados a la misma.



Bibliografía.

1. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-24.
2. Puopolo KM, Benits WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):1-10
3. Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A study of red cell distribution width in neonatal sepsis. *Pediatr Emerg Care.* 2017;00(00):1-6
4. Klingenberg C, Kornelisse R, Buonocore G. Culture-negative early-onset neonatal sepsis — At the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front. Pediatr.* 2018;6:1-9
5. Gómez-López N, Romero R, Xu Y, et al. Are amniotic fluid neutrophils in women with intraamniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin? *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):693.e1-e16.
6. Blackburn RM, Muller-Pebody B, Planche T. Neonatal sepsis – many blood samples, few positive cultures: implications for improving antibiotic prescribing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012;97(6):F487-8
7. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-1780
8. Turner MA, Power S, Emmerson AJ. Gestational age and the C reactive protein response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2004;89:F272–3.
9. Hofer N, Muller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:297–302
10. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2017; 81(2):329-334
11. Can E, Hamilcikan S, Can C. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;00(00):1-4



12. Smulian JC, Bhandari V, Campbell WA. Value of umbilical artery and vein levels of interleukin-6 and soluble intracellular adhesion molecule-1 as predictors of neonatal hematologic indices and suspected early sepsis. *J Matern Fetal Med.* 1997;6(5):254-9
13. Du J, Li L, Dou Y. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One.* 2014;9(7):e102647
14. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sanchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1178–84.
15. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I. The red cell distribution width (RDW) value and role in preterm, IUGR, full-term infants. *Hematology.* 2014;19(6):365-369
16. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G. Nucleated red blood cells are a direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):426.e1-9.
17. Perrone S, Vezzosi P, Longini M. Nucleated red blood cell count in term and preterm newborns: reference values at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F174-F175.
18. Poryo M, Wissing A, Aygün A. Reference values for nucleated red blood cells and serum lactate in very and extremely low birth weight infants in the first week of life. *Early Hum Dev.* 2016;105:49-55
19. Martin SL, Desai S, Nanavati R. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):1925-1930
20. Abdullah ST, Moustafa AN, Mohsen Anwar A. Prognostic validity of red cell distribution width in neonatal sepsis. *Int J Pediatr* 2018;6(11):8579-86.
21. Christensen RD, Yaish HM, Henry E, Bennett ST. Red blood cell distribution width: reference intervals for neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):883–888
22. Schrag S, Farley M, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early onset neonatal sepsis, 2005-2014. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20162013.
23. Weston E, Pondo T, Lewis M. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(11):937-941.
24. Davies NP. Fetal leucocyte count in rhesus disease. *Arch Dis Child.* 1992;67:404-406.



25. Aksoy HT, Eras Z, Canpolat E. Does red cell distribution width predict mortality in newborns with early sepsis? *Am J Emerg Med.* 2013;31:1150.
26. Abbasoglu A, Tugcu U, Anuk Ince D. Assessment of red cell distribution width in neonatal sepsis as a prognostic factor. *Arch Dis Child.* 2014;99:A417.
27. Thakre R, Murki S, Venkataseshan S National neonatology foundation's evidence based clinical practice guidelines 2010. Management of neonatal sepsis. NNF India, Guidelines; 2010. 155–172.
28. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* 2003;144(12):5329–5338.
29. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106(16):2067–2072.
30. Krogh-Madsen R, Moller K, Dela F, Kronborg G, Jauffred S, Pedersen BK. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(5):E766–72.
31. Losser MR, Bernard C, Beaudoux JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol.* 1997;83(5):1566–1574.
32. Yu WK, Li WQ, Li N, Li JS. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations. *World J Gastroenterol.* 2003;9(8):1824–1827.
33. Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA, Whalen K, Pahl J, Yeager MP. Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1113–1119.
34. Speert DP, Silva Jr J. Abnormalities of in vitro lymphocyte response to mitogens in diabetic children during acute ketoacidosis. *Am J Dis Child.* 1978;132(10):1014–1017.
35. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr.* 2005;146(1):30–34.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

36. Ahmad S, Khalid R. Blood glucose levels in neonatal sepsis and probable sepsis and its association with mortality. J Coll Physicians Surg Pak. 2012;22(1):15-8