

# Parámetros clínicos y de laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial

María de Lourdes Lemus-Varela,<sup>a\*</sup> Alberto Villaseñor-Sierra<sup>b</sup>  
y José de Jesús Arriaga-Dávila<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neonatología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS,

<sup>b</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en versión modificada: 8 de enero de 2008

Aceptado: 9 de mayo de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de signos, síntomas y parámetros laboratoriales para predecir sepsis neonatal nosocomial.

**Métodos:** De marzo de 2002 a junio de 2003 se identificaron 343 recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal nosocomial, de los cuales 60 reunieron los criterios de inclusión. Se tomaron dos hemocultivos, biometría hemática, proteína C reactiva (PCR) seriada y un frotis de leucocitos teñidos con naranja de acridina o buffy coat. Los signos clínicos y laboratoriales fueron comparados en neonatos con y sin hemocultivo positivo, mediante  $\chi^2$ . Se calculó sensibilidad, especificidad, valores de predicción y razón de momios.

**Resultados:** En 35/60 (58.3%) recién nacidos se aislaron bacterias patógenas. No se identificaron signos o síntomas asociados a sepsis neonatal nosocomial. Plaquetopenia ( $\chi^2=4.8$  d.f. 1,  $p=0.03$ ,  $RM=3.2$ ,  $IC\ 95\%=1.1-9.6$ ); PCR positiva inicial ( $\chi^2=9.1$  d.f. 1,  $p=0.003$ ,  $RM=15.1$ ,  $IC\ 95\%=1.7-130.6$ ) y buffy coat positivo ( $\chi^2=6.7$  d.f.1,  $p=0.009$ ,  $RM=11$ ,  $IC\ 95\%=1.3-91.9$ ) se asociaron significativamente a sepsis neonatal nosocomial. *Staphylococcus epidermidis* y *Serratia marcescens* fueron las bacterias más aisladas.

**Conclusiones:** Nuestros resultados fueron consistentes con otros informes, los signos y síntomas clínicos no son de utilidad para predecir sepsis neonatal nosocomial, mientras que la plaquetopenia, PCR y buffy coat positivos resultaron buenos predictores de esta patología.

### Palabras clave:

Sepsis neonatal nosocomial

## SUMMARY

**Objective:** Assess if certain clinical and laboratorial data are associated with Neonatal Nosocomial Sepsis (NNS).

**Methods:** From March to June 2003, 343 premature neonates (PN) with clinical data suggestive of NNS were recruited; 60 fulfilled the inclusion criteria and were studied. Laboratory tests included two blood cultures from different peripheral veins, complete blood count (CBC), serial C reactive protein (CRP), and buffy coat (BC) smear stained with acridine orange. Clinical data and laboratory test results were compared among neonates with and without pathogenic bacteria isolated in the blood culture. Statistical analysis included chi-square tests ( $\chi^2$ ), odds ratios (OR), sensitivity, specificity and predictive values.

**Results:** In 35/60 (58.3%) PN, a pathogenic bacteria was isolated in blood cultures. We did not identify signs and symptoms significantly associated with NNS. Thrombocytopenia ( $\chi^2\ 4.8$  d.f. 1;  $p = 0.03$ ; OR: 3.2, C.I. 95% 1.1-9.6); positive CRP ( $\chi^2\ 9.1$  d.f. 1;  $p = 0.003$ ; OR: 15.1 C.I. 95% 1.7-130.6), and positive buffy coat smear ( $\chi^2\ 6.7$  d.f.1;  $p = 0.009$ ; OR: 11 C.I. 95% 1.3-91.9) were associated with NNS. *Staphylococcus epidermidis* and *Serratia marcescens* were the most frequent isolated bacteria.

**Conclusions:** The present study did not identify signs and symptoms associated with NNS. Nevertheless, thrombocytopenia, positive CRP and positive buffy coat smear were considered adequate predictive factors.

### Key words:

Neonatal nosocomial sepsis

## Introducción

La morbilidad y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) está fuertemente relacionada con procesos infecciosos, especialmente en el recién nacido pretérmino y son las infecciones nosocomiales las de mayor prevalencia. En Estados Unidos, la prevalencia de sepsis neonatal nosocomial (SNN) es de 25%. Las

infecciones nosocomiales han sido asociadas a factores de riesgo conocidos tales como la estancia hospitalaria, el uso de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, soporte ventilatorio mecánico, procedimientos invasivos y el uso de antibióticos de amplio espectro.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico de SNN es una tarea difícil incluso para médicos experimentados, dado que los datos clínicos no son específicos y algunas veces comparte características con

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alberto Villaseñor-Sierra. Laboratorio de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 3618 9410. Fax: (33) 3618 1756. Correo electrónico: avillase@prodigy.net.mx

algunas condiciones no infecciosas. El diagnóstico de laboratorio también es difícil; los hemocultivos (estándar de oro) ofrecen información bacteriológica tres a siete días después, y un resultado positivo es esperado en 40 a 50% de los casos, consecuentemente nos enfrentamos a un diagnóstico tardío, lo cual puede ocasionar un desenlace fatal.<sup>3</sup>

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara Jalisco, recibe alrededor de 600 ingresos anuales de hospitales de segundo nivel de atención. En esta población, las infecciones nosocomiales son la principal causa de morbilidad y mortalidad con una tasa de incidencia de 27 por cada 1000 egresos durante 2002 y 2003, respectivamente (datos no publicados).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de algunos datos clínicos y de laboratorio para predecir sepsis neonatal nosocomial.

## Material y métodos

### Diseño y población de estudio

Durante el periodo de estudio (marzo de 2002 a junio de 2003), 658 neonatos fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; de éstos, en 343 había sospecha de infección nosocomial. De aquellos con sospecha de SNN, 60 (17.5%) llenaron los criterios de inclusión y después de obtener el consentimiento de alguno de los padres o tutores, fueron ingresados al estudio. Se incluyeron recién nacidos pretérmino con más de 48 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y con peso mayor de 1000 g, si presentaban dos o más de los siguientes criterios clínicos: dificultad respiratoria o apnea, necesidad de incrementar el soporte ventilatorio, actividad física disminuida, hipotonía, disminución de la perfusión vascular periférica, palidez, piel marmórea, cianosis, distensión abdominal, residuo gástrico, vómito, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, convulsiones, fontanela abombada, piel de coloración terrosa, hipotermia o fiebre e hiporexia. No se incluyeron los que recibieron transfusiones hemáticas o derivados, aquellos con historia de cirugía y los que recibieron cualquier antimicrobiano en las 48 horas previas. Se excluyeron aquellos en quienes no se obtuvo el consentimiento informado y no se completó el cuestionario clínico o los estudios de laboratorio.

### Técnicas y procedimientos

Una vez que se identificaba que un recién nacido pretérmino llenaba los criterios de inclusión, antes de iniciar la terapia antimicrobiana y previa asepsia, antisepsia y colocación de campos estériles, se tomaron dos muestras sanguíneas de manera simultánea de dos venas periféricas y fueron inoculadas por separado en dos frascos de hemocultivo y procesadas en un sistema automatizado Bact Alert®. Otros estudios de laboratorio fueron biometría hemática completa, determinación seriada de proteína C reactiva al inicio (tiempo 0), a las

24 y 48 horas; 40 µL de sangre periférica colectada en un tubo capilar no heparinizado fueron utilizados para un frotis de células blancas *buffy coat*, con tinción naranja de acridina. Se realizó punción lumbar en los casos con convulsiones, fontanela abombada o según criterio médico. Se consideró caso a los pacientes de 0 a 28 días de vida extrauterina con al menos dos datos clínicos sugestivos de proceso infeccioso y un hemocultivo positivo para bacterias patógenas. Ante *Staphylococcus epidermidis* fue considerado como caso solamente con el aislamiento de la misma bacteria en los dos hemocultivos tomados de manera simultánea en diferentes sitios de venopunción.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo estadística descriptiva (media, desviación estándar, porcentajes) y comparativa (comparación de proporciones,  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher y cálculo de razón de momios), así como obtención de sensibilidad, especificidad y valores de predicción positivo y negativo. Un valor de  $p \leq 0.05$  (IC 95%) fue considerado significativo.

## Resultados

De marzo de 2002 a junio de 2003 ingresaron 658 neonatos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y aunque en 343 se sospechó SNN, solo 60 llenaron los criterios de inclusión y completaron la evaluación clínica y de laboratorio. De los 60 casos incluidos, 35 (58.3%) tuvieron confirmación bacteriológica, de los cuales 57% fueron varones y con edad gestacional promedio de 36.2 semanas (DE=4.2) y peso promedio de 2625 g (DE=1.027 g). El rango de estancia hospitalaria previo al diagnóstico fue de dos a 64 días (promedio 13 días).

Al comparar los datos clínicos no hubo diferencias significativas entre los niños con SNN o sin ella (los sintomáticos pero sin aislamiento en hemocultivos). Sin embargo, hubo hallazgos de laboratorio asociados de manera significativa a SNN: cuenta baja de plaquetas ( $\chi^2=4.8$  d.f. 1,  $p=0.03$ , RM=3.2, IC 95%=1.1-9.6), PCR positiva al inicio ( $\chi^2=9.1$  d.f. 1,  $p=0.003$ , RM=15.1, IC 95%=1.7-130.6), a las 24 horas ( $\chi^2=8.5$  d.f. 1,  $p=0.004$ , RM=14.1, IC=95% 1.6-122.7) y a las 48 horas ( $\chi^2=6.3$  d.f. 1,  $p=0.01$ , RM=7, IC 95%=1.3-37.1) y *buffy coat* positivo ( $\chi^2=6.7$  d.f.1,  $p=0.009$ , RM=11, IC 95%=1.3-91.9). Con relación a la bacteriología, el aislamiento de cocos grampositivos fue predominante (68.5%), con *Staphylococcus epidermidis* como el más prevalente (37.1%); entre los bacilos gramnegativos (25.7%) se identificó *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Así mismo, se aislaron levaduras (5.7%) tales como *Candida parapsilosis*.

El análisis de diversos parámetros de laboratorio asociados de manera significativa con SNN mostraron que un bajo recuento plaquetario en conjunto con una prueba de *buffy coat* positiva y PCR anormal (OR=5.1, IC 95%=1.7 - 15.6), tuvieron el más alto valor de predicción para el diagnóstico de SNN (Cuadro I).

**Cuadro I.** Sensibilidad, especificidad y valores de predicción de pruebas de laboratorio asociadas de manera significativa ( $p < 0.05$ ) a sepsis neonatal nosocomial

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RM	IC 95%
Frotis <i>buffy coat</i>	25	100	100	66.7	11.0	1.3-91.9
Plaquetopenia	69	60	71	58.0	3.2	1.1-9.6
Plaquetopenia+PCR positiva	63	68	73	57.0	3.6	1.2-10.6
Plaquetopenia+PCR positiva+ <i>buffy coat</i> positivo	74	64	74	64.0	5.1	1.7-15.6

VPP=valor de predicción positivo, VPN=valor de predicción negativo, IC=intervalo de confianza, RM=razón de momios, PCR=proteína C reactiva.

## Discusión

En concordancia con informes de la literatura,<sup>4,5</sup> los signos y síntomas fueron vagos y de nula utilidad para el diagnóstico de SNN. Algunas pruebas de laboratorio tales como la PCR al momento de la sospecha diagnóstica y a las 24 horas, una cuenta baja de plaquetas y una prueba de *buffy coat* positiva, tuvieron un valor de predicción elevado para el diagnóstico de SNN<sup>6</sup> (en conjunto 74%). Ahora bien, aunque *buffy coat* es una prueba rápida y técnicamente sencilla, requiere un microscopio para fluorescencia (no siempre disponible) y el uso de una tinción con un reactivo riesgoso (naranja de acridina) dadas sus propiedades cancerígenas.<sup>7,8</sup>

En el presente estudio, las bacterias aisladas de neonatos con sepsis nosocomial fueron similares a las reportadas en recién nacidos pretérmino de hospitales de segundo y tercer nivel de México<sup>9</sup> y de otros países:<sup>5,10</sup> *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y bacilos gramnegativos tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*. Existen algunos informes de aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* y *Candida* en recién nacidos pretérmino con abordaje venoso central, nutrición parenteral, administración de antibióticos y esteroides intravenosos.<sup>2</sup>

No obstante que el número de pacientes incluidos en el presente estudio fue reducido, los resultados son consistentes con diversos informes de la literatura respecto a la poca utilidad de los datos clínicos y el limitado apoyo que brindan algunos estudios paraclínicos incluido el hemocultivo, estándar de oro en el diagnóstico de SNN.

## Agradecimientos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco. Agradecemos la valiosa revisión crítica del Dr. Guillermo Gutiérrez Calleros, del Hospital de Niños de Phoenix, E.U.A. El estudio fue financiado por el Fondo para el Fomento a la Investigación (financiamiento 2002/162) del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Referencias

- Rodríguez AJ, García MP. [Sepsis of the newborn]. Ginecol Obstet Mex 1967;22:141-145.
- Ávila-Figueroa RC. Infecciones nosocomiales en recién nacidos. Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45:411-414.
- Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. Indian Pediatr 1989;26:156-160.
- Kaiser JR, Cassat JE, Lewno MJ. Should antibiotics be discontinued at 48 hours for negative late-onset sepsis evaluations in the neonatal intensive care unit? J Perinatol 2002;22:445-447.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Pediatr Infect Dis J 1998;17:593-598.
- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics 1998;102:E41.
- Mathur NB, Saxena LM, Sarkar R, Puri RK. Superiority of acridine orange-stained buffy coat smears for diagnosis of partially treated neonatal septicemia. Acta Paediatr 1993;82:533-535.
- Gupta SK, Sharma U, Gupta ML, Sharma DK. Acridine orange stain — a rapid method for diagnosis of neonatal septicemia. Indian Pediatr 1989;26:153-155.
- Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra FJ, Solorzano-Santos F, Segura-Cervantes E, Beltrán-Zúñiga M. Etiología de la septicemia neonatal en una Unidad de Perinatología. Informe de siete años. Bol Med Hosp Infant Mex 1994;51:317-323.
- Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F89-F93.