



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**UTILIDAD DE LA FERRITINA SÉRICA INICIAL COMO
PRONÓSTICO DE MUERTE EN NEONATOS CON SEPSIS**

TRABAJO DE INVESTIGACION

**QUE PRESENTA:
DRA. EDNA CHUGAB DERMITH SALAZAR**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN NEONATOLOGIA**

ASESOR : DR.CARLOS LOPEZ CANDIANI

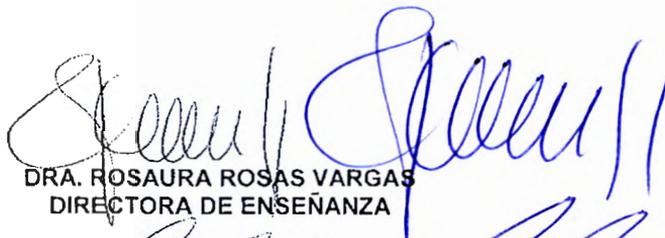


México D.F.

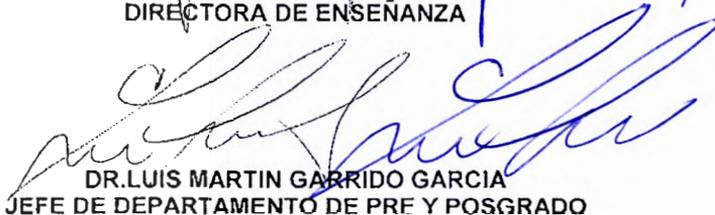
Enero, 2014

UTILIDAD DE LA FERRITINA SÉRICA
INICIAL COMO PRONÓSTICO DE
MUERTE EN NEONATOS CON SEPSIS

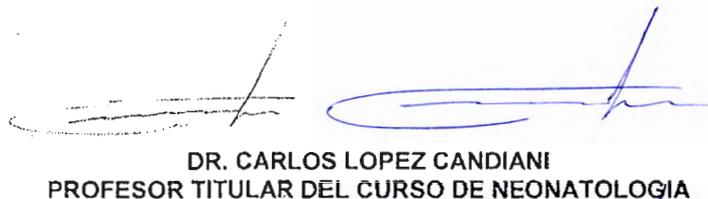
**UTILIDAD DE LA FERRITINA SÉRICA INICIAL COMO
PRONÓSTICO DE MUERTE EN NEONATOS CON SEPSIS**



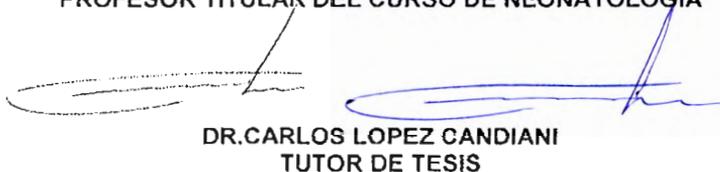
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA**



**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS**



AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios por su gracia y provisión; a mi familia por ser la motivación de mis proyectos de vida y al Doctor Candiani por su paciencia en estos 2 años.

ÍNDICE

Contenido	Página
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEORICO	5
Ferritina.....	6
Velocidad de Eritrosedimentación (VES).....	8
Procalcitonina.....	8
Proteína C Reactiva (PCR).....	8
Proteínas de Fase Aguda.....	8
Citokinas proinflamatorias.....	9
Citokinas antiinflamatorias.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
PACIENTES Y METODOS	14
Tipo de Estudio.....	14
Universo.....	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Definiciones y técnicas.....	15
Muestra.....	15
Instrumento de recopilación de información.....	ver anexos
Operacionalización de variables.....	16
Análisis estadístico.....	17
Ética.....	17
RESULTADOS	19
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
Anexos	43

RESUMEN

Utilidad de la ferritina sérica inicial como pronóstico de muerte en neonatos con sepsis

Introducción: La sepsis es la cuarta causa de morbilidad neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría de México (INP) y la tercera causa de mortalidad. Existen marcadores de laboratorio para identificación temprana, pero su costo no permite el uso de rutina, la determinación de Ferritina Sérica ha demostrado en adultos y población pediátrica utilidad pronóstica y costos bajos que permiten su uso de rutina, pero hay escasa información sobre su utilidad pronóstica en Neonatos.

Objetivo: Determinar la utilidad pronóstica de sepsis y mortalidad en neonatos de la determinación de Ferritina Sérica.

Material y métodos: Estudio Longitudinal y observacional de cohorte que incluyó 7 casos de neonatos captados en el Departamento de Neonatología del INP por un año como parte de resultados preliminares de implementación de un proyecto a 7 años con financiamiento institucional que determina utilidad pronóstica de sepsis y mortalidad en neonatos admitidos.

Resultados: La sensibilidad de la FS para pronóstico de sepsis fue 50%, especificidad de 100%, Valor Predictivo Positivo de FS fue 100% y Valor Predictivo Negativo de 60%, Area Bajo la Curva (AUC) 0.583. No se presentó ningún caso de mortalidad.

Conclusión: La determinación de la FS al momento de la admisión podría ser confiable para predicción de sepsis en neonatos.

Palabras clave: Ferritina Sérica, Neonatos, Sepsis, Mortalidad, Reactante de Fase Aguda.

SUMMARY

Usefulness of Admission Seric Ferritin measurement to predict neonatal mortality by sepsis

Background: Sepsis is the fourth neonatal mortality cause at Mexican National Pediatric Institute (NPI) and third mortality cause. Laboratory markers are available to early identification, but economic burden doesn't permit its routine use, serum ferritin measurement have been shown in adults and pediatric population prognostic usefulness and low costs, that allow its routine use, but literature about its predictive utility is scarce.

Aim: To determine the Serum Ferritin prognostic utility of sepsis and mortality in infants of. **Material and Methods:** Longitudinal and observational cohort, was included 7 neonatal cases admitted at Neonatology Department of NPI during one year, this report is the first phase of an 7 years project with institutional financing to determine mortality and sepsis prognostic utility of serum ferritin measurement.

Results: Admission measurement of serum ferritin to predict sepsis show sensitivity of 50%, specificity 100%, Positive Predictive Value (PPV) 100% and Negative Predictive Value 60%, Area-Under-Curve (AUC) 0.583. None mortality case was found.

Conclusion: Measurement at admission of Serum Ferritin could be reliable to predict neonatal sepsis.

Key words: Serum Ferritin, Neonate, Sepsis, Mortality, Acute Phase Reactants.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la sepsis está asociada en el primer mundo alrededor del 50% de la mortalidad infantil hospitalaria en menores de 1 año de edad y representa la cuarta causa de morbilidad neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría de México y la tercera causa de muerte en esta institución(1). Entre los marcadores de la fase de respuesta inflamatoria aguda se encuentran el velocidad de eritrosedimentación (VES) , proteína C reactiva (PCR) , Procalcitonina, varias citoquinas; que se aplican al momento del abordaje inicial del paciente. La distinción entre infección viral y bacteriana y el reconocimiento precoz del neonato con infección bacteriana grave representan los dos grandes retos para el neonatólogo, como es el caso de los valores reportados por la proteína C reactiva y el VES, que se traslapan con la infección viral y bacteriana; además de que el neonato con sepsis presenta signos y síntomas iniciales poco específicos, y la progresión a shock y fracaso multiorgánico puede ser muy rápida(2).

La Ferritina es la forma de almacenamiento del hierro, que muestra elevación anormal de forma temprana como efecto paradójico de la reacción temprana inflamatoria del organismo, y que se ha identificado también en organismos antediluvianos como los reptiles; y cuyo objetivo es privar a los agentes invasores del hierro sanguíneo que es necesario para la reproducción del patógeno mismo; y cuya determinación, a diferencia de la Procalcitonina, es más asequible a nuestro medio hospitalario. Este estudio reporta los primeros casos incluidos como parte de un gran estudio longitudinal de cohorte observacional a nivel institucional como proyecto de mediano plazo, y que tiene como objetivo determinar la utilidad de la medición de ferritina sérica en el pronóstico de sepsis, sepsis severa, choque séptico y evolución final en el neonato admitido en las salas de Neonatología del Instituto de Pediatría de México; los resultados mostrados en esta tesis se refieren a los primeros casos incluidos en los que se determinó mediante hemocultivo la presencia de agentes infecciosos como parte de la confirmación diagnóstica, además del cuadro clínico, la limitaciones de un estudio de fase preliminar son características y aplicaron a las limitaciones de este estudio, tamaño de muestra, significancia estadística, verificación inicial de protocolo con pruebas laboratoriales, lo que limita la inclusión de mayor número de casos; aún con estas limitaciones en este estudio se encontró una tendencia significativa de la medición de Ferritina sérica mayor de 500 ug/ml hacia el pronóstico de sepsis, dentro del contexto anteriormente descrito y con la continuación de este proyecto para el aumento del tamaño de muestra y más pruebas de laboratorio con más personal y recursos, las autoridades de la institución esperan determinar la utilidad en nuestro medio hospitalario de la Ferritina sérica como predictor de morbilidad y mortalidad, así como contribuir de forma importante a la literatura mundial sobre la utilidad en neonatología de la determinación de Ferritina sérica al momento de la admisión a la unidad de neonatología, ya que la literatura al respecto aún es escasa.

MARCO TEORICO

La sepsis sigue siendo una de las causas más frecuentes de morbilidad neonatal a pesar de los avances de los cuidados intensivos neonatales y pediátricos.

Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y depende de la definición, región, institución, tiempo, etc. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía. (1). En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de 15 a 30 por cada 1000 RN con una letalidad entre 25 a 30%.(1)

El primer escalón de la infección bacteriana es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), definido por la presencia de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y alteración del recuento leucocitario; sin embargo también puede observarse esto mismo en condiciones patológicas como neoplasias, quemaduras, cardiopatía, trauma, grandes intervenciones quirúrgicas, etc., debido a esta problemática se ha organizado de forma evolutiva una línea de investigación sobre marcadores de fase aguda o reactantes de fase aguda, que tienen como principal función estimar la severidad de la infección, monitorizar la respuesta al tratamiento y detectar complicaciones; estos marcadores son básicamente mediadores de respuesta inflamatoria sistémica inducida por infección bacteriana grave, careciendo de valor aislados, pero cumpliendo una importante función como complemento diagnóstico para el clínico(1). Dentro de las determinaciones laboratoriales y marcadores de fase aguda, se citan los siguientes(2-6):

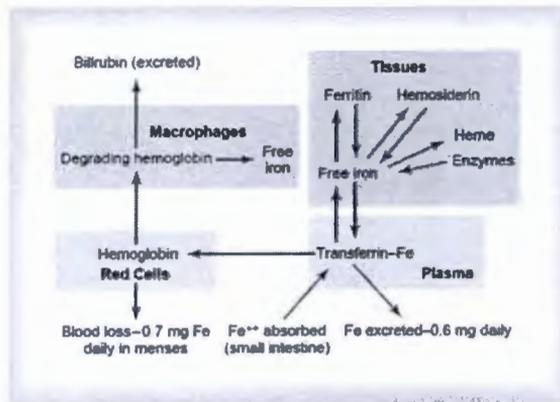
- Interleucinas 1, 6, 8
- Factor de Necrosis Tumoral (FNT)
- Interferón Gamma
- Proteína C Reactiva
- Velocidad de Sedimentación (VES)
- Procalcitonina
- Ferritina
- Conteo de Leucocitos/Bandemia
- Antagonistas de la respuesta inflamatoria

Estos marcadores a la vez activan la síntesis de óxido nítrico, que induce los efectos clínicos observables en forma de hipotensión, hipoxemia, acidosis. Estas citoquinas o marcadores estimulan la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda, que básicamente son constituyentes del plasma que aumentan durante la inflamación, y que está representado por factores de complemento, proteínas de la coagulación, inhibidores de proteasa, proteínas transportadoras de metales, proteína C reactiva, amiloide A, haptoglobina, fibrinógeno, alfa-1 antitripsina, albúmina, factores de complemento, Velocidad de eritrosedimentación (VES) y otros(1).

Ferritina

La ferritina es la forma en que es almacenado el 15-30% del hierro corporal como reserva, siendo la enzima Apoferritina la que sintetiza a nivel intracelular la ferritina en las células del sistema reticuloendotelial de la médula ósea y células del parénquima hepático, siendo observable sólo con microscopía electrónica, además de la determinación sérica. Cuando el nivel de hierro en sangre disminuye, se activa el sistema Apoferritina-Ferritina, pero en forma reversible, traduciendo el hierro almacenado (ferritina) en hierro plasmático, que es captado por la transferrina de donde si hay necesidad es reconvertido en hemoglobina para la síntesis de nuevos eritrocitos(7).

Figura 1
Transporte y Metabolismo del Hierro



Fuente: Guyton A, John H. Red (8).

En los años 80's se describe de forma detallada en el trabajo de Weinberg el comportamiento de las células de defensa del organismo, como es el sistema reticuloendotelial en presencia de infección local o sistémica; los macrófagos fagocitan eritrocitos dañados o destruidos, y al mismo tiempo absorben el hierro circundante; lo que de acuerdo a ese autor y confirmado en décadas recientes, es un mecanismo de defensa que inicialmente se demostró que disminuía el crecimiento y virulencia bacteriana, aunque esta reacción también se presenta en la inflamación crónica y en algunas neoplasias malignas(9).

Así, la infección reduce la disponibilidad de hierro a nivel plasmático activando la respuesta aguda de las células de defensa del huésped, postulando algunos autores que esta reducción de hierro plasmático asociado a infección, es un mecanismo de defensa del organismo, cuyo objetivo es disminuir la disponibilidad de hierro plasmático, ya que de lo contrario puede ser utilizado por los agentes invasores para reproducirse(10) y que se puede identificar como mecanismo de defensa a la infección hasta en los reptiles(9). Así pues, la liberación de ferritina es

consecuencia de la disminución de hierro en sangre que a su vez es parte de la reacción de la fase aguda inducida por la infección(7, 10).

En la enfermedad crítica asociada a sepsis severa, además del mecanismo anterior, la respuesta inflamatoria sistémica (SIR) que se desencadena, induce altos niveles de citoquinas proinflamatorias en las fases tempranas de la enfermedad, como son la IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral, que estimulan la síntesis de ferritina, por lo que debido a todo lo anterior el nivel de ferritina debe estar aumentado en estos pacientes, de hecho en el adulto el nivel de ferritina en el paciente crítico alcanza el nivel de 430-830 ng/ml, lo cual es mucho más alto de lo que se esperaría en una respuesta inflamatoria "normal"(10). Los niveles normales en la edad pediátrica de Ferritina sérica se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Valores normales de Ferritina según edad y sexo en población pediátrica (Limite Sup)(10-12)

Grupo de Edad	Sexo	
	Masculino (ng/ml)	Femenino (ng/ml)
0-28 días	264-317**	
De término	40-309***	
Pretérmino	35-267***	
1-6 meses	410*	340*
7-12 meses	80*	45*
1-5 años	24*	24*
6-9 años	55*	55*
10-14 años	70*	40*

Fuente: *Ramos P, Longhi F, García R, Piva J, Lacks D, Tasker R. (10).

La asociación entre el nivel de ferritina y la evolución del paciente en la sala de cuidados críticos ha sido descrita mayormente en la población adulta sometida a procedimientos quirúrgicos importantes y que están en cuidados críticos en el postoperatorio. El nivel de ferritina se ha asociado al nivel de severidad de dicho estado crítico, así como en adultos con politraumatismo; en quienes se asoció el nivel elevado de ferritina con aumento en el riesgo de presentar Falla Múltiple de Órganos (FMO) y Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR)(10, 13).

Ramos et al en un estudio realizado en pacientes pediátricos con edad entre 1 mes y 15 años propone como punto de corte pronóstico >500 nanogramos/ml, relacionándolo con riesgo de muerte (OR. 3.1, IC95%: 1.3-7.9; p<0.01)(10). Su valor pronóstico es independiente del puntaje de pronóstico de riesgo de mortalidad del PRISM, por lo que se considera que es un indicador temprano de pronóstico en niños con sepsis(10). La sensibilidad para este punto de corte es de 65%, especificidad del 80% en la predicción de mortalidad y con un valor en la

curva ROC de 0.730, considerándose que un valor de menos de 200 ng/ml no tiene influencia sobre el pronóstico del paciente(10). Ramos & colaboradores demostraron en una reciente publicación que un Índice de Ferritina (FI= Valor de la determinación de ferritina / Límite superior para edad y sexo) >1.7 identificó a los pacientes fallecidos en dicho estudio, sugiriendo estos autores que la ferritina sea usada como herramienta para pronóstico de muerte, y debe adicionarse esta prueba al PRISM(10). Tomando en cuenta la utilidad de la ferritina como factor predictivo para sepsis en pediatría y adultos de acuerdo a la bibliografía citada previamente, en la actualidad no se encontró evidencia de la utilidad de esta prueba en la población neonatal.

Predictores de morbilidad/mortalidad en neonatología

Velocidad de Eritrosedimentación (VES): Se relaciona con niveles de fibrinógeno circulante que tienen influencia sobre la agregación eritrocitaria, usualmente la infección bacteriana lo eleva >30 mm/hr con mayor frecuencia que las virales, y si es superior a 100 mm/hr se considera infección bacteriana; sin embargo hay numerosos procesos que pueden inducir estos valores (Ej. Enfermedad de Kawasaki, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Glomerulonefritis, Rechazo de trasplante); su mayor utilidad es para seguimiento/monitoreo en procesos infecciosos de evolución prolongada (Ej: Tuberculosis, osteomielitis, artritis), los valores no vuelven rápidamente a la normalidad a pesar de la mejoría clínica y éstos pueden variar según número y morfología eritrocitaria; otra desventaja es que la muestra no se puede refrigerar(1).

Procalcitonina: Esta es la prohormona de la calcitonina y presente en plasma en alta concentración en algunas neoplasias; la elevación de esta sin aumento de calcitonina es marcador temprano de reacción inflamatoria, es estable, con larga vida media y detectable fácilmente en plasma, permanece estable en infecciones virales o procesos inflamatorios agudos, asociándose su aumento con infección bacteriana que se correlaciona con el nivel de gravedad de la infección, su utilidad en el pronóstico de la sepsis bacteriana neonatal ha sido demostrada y aceptada, aunque en la sepsis neonatal precoz sus valores de eficacia pronóstica son más bajos, sus niveles caen rápidamente con la recuperación clínica, además es un estudio de alto costo y no está a disposición de todos los centros.(1)

Proteína C-reactiva (PCR): Sintetizada en hígado en respuesta a infección con inicio a las 4-6 horas del estímulo infeccioso activando la vía clásica del complemento(1); entre sus ventajas está la rápida realización (15-30 minutos) y bajo costo, además es útil para monitorear evolución ya que se correlacionan los valores con el grado de severidad; su utilidad es similar a procalcitonina y superior al conteo absoluto de neutrófilos y cuenta blanca para pronóstico inicial de infección bacteriana severa (SBI) en la emergencia pediátrica(14); sin embargo no es útil para diferenciar de infección viral y procesos inflamatorios no infecciosos(1).

Citoquinas proinflamatorias

Interleucina 6 (IL-6): Liberada por células mononucleares, participa en diferenciación e invasión de células T e induce secreción de anticuerpos por células B, el nivel >100 pg/ml se considera patológico en niños, aunque no útil para diferenciar de infección viral, se utiliza en el diagnóstico de infección neonatal precoz, ya que se eleva en 1-2 horas, comparado con procalcitonina que se eleva

en 4-6 horas y PCR en 12-24 horas; su desventaja es que la muestra es difícil de procesar en emergencias, tiene sensibilidad global más baja que PCR y vida media más corta, utilizándose más como agregado a otros marcadores de fase aguda(1).

Interleucina 8 (IL-8): Se ha atribuido utilidad en el pronóstico de infección neonatal precoz, especialmente combinada con PCR con valor de referencia >53 pg/ml(1), sin embargo no está disponible en todos los centros.

Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α): Amplifica la respuesta inflamatoria e induce la IL-1 y la IL-6, tiene valores elevados en choque séptico, aumentando también en infección bacteriana focal, aunque menor que las infecciones que amenazan la vida, sus niveles caen rápidamente con la mejoría clínica, por lo que es útil en seguimiento de evolución.

Citoquinas anti-inflamatorias

Bloquean la síntesis y actividad de las citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-1 y son IL-4, 6, 10, 14, antagonista del receptor de IL-1, receptores solubles de IL-1, 2 y 6, receptores solubles de TNF- α , a pesar de su rápida elevación inicial, su descenso es lento, por lo que no son útiles para monitoreo/seguimiento de evolución. La IL-10 se ha considerado la citoquina con mejor utilidad pronóstica de mortalidad asociada a choque séptico(1).

Cuenta leucocitaria: La neutropenia precoz y transitoria debe distinguirse de las neutropenias virales; un conteo total >15,000/ml es marcador de infección bacteriana con sensibilidad de 29-61% y especificidad de 44-63%, siendo posible en LCR diferenciar infección bacteriana de la viral por "agregación leucocitaria por identificación de agregación de 3 o más núcleos con diámetro celular <1.0 que ayuda a diferenciar la meningitis aséptica de la bacteriana con sensibilidad de 92% y especificidad de 96%(15); las desventajas son que otras causas no infecciosas pueden alterar la cuenta leucocitaria como enfermedades hematológicas, además una cuenta leucocitaria normal no descarta sepsis.(1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones siguen representando un problema importante en la salud infantil, debido a la alta tasa de morbilidad y mortalidad que producen en la población pediátrica. La intervención temprana, para la detección precoz de sepsis y consiguiente terapéutica oportuna, implica un mejor pronóstico.

Actualmente se aplican protocolos de abordaje con propósitos predictivos de sepsis, sepsis severa, choque séptico, fallo multiorgánico, en el paciente en que se sospecha cualquiera de estas condiciones, dentro de estos protocolos se incluyen marcadores de fase aguda para detección de fase inflamatoria aguda; parte de estos son marcadores biológicos como las citokinas, velocidad de eritrosedimentación (VES), Proteína C Reactiva (PCR)(16-19).

La selección de los marcadores tempranos de los reactantes de fase aguda depende de algunos factores, entre los que se encuentran no sólo su utilidad como tales, sino el costo y tiempo de realización de la determinación laboratorial; la procalcitonina es una herramienta útil y eficaz, pero su costo no permite su integración al protocolo de este hospital, no disponiéndose de esta prueba en el abordaje de rutina en este momento. La determinación sérica de ferritina de acuerdo a recientes publicaciones puede ser utilizada como marcador pronóstico de respuesta inflamatoria aguda en la población adulta y pediátrica así como puede ser útil para pronóstico final, aunque no hay literatura disponible sobre su utilidad en neonatos.

En el Instituto Nacional de Pediatría de México no hay estudios clínicos disponibles sobre la utilidad de la determinación de ferritina sérica dentro del esquema de abordaje del neonato en quien se sospecha infección severa, por lo que los autores se proponen determinar la utilidad de la ferritina sérica como marcador temprano de fase aguda ó pronóstico, para lo cual se llevará a cabo un estudio de cohorte entre los neonatos atendidos en el Departamento de Neonatología, siendo el propósito de los autores el de responder a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la utilidad pronóstica de la ferritina sérica para mortalidad en neonatos con sospecha de sepsis admitidos en el departamento de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de México?

JUSTIFICACIÓN

La utilidad pronóstica de mortalidad en neonatología de la determinación de FS aún no es un estándar, ni tiene valores reconocidos mundialmente de forma uniforme; la mayor parte de la literatura procede de series hospitalarias o grupos de casos en población pediátrica, con escasez de estudios en unidades de neonatología. En el mundo desarrollado o algunas instituciones de alto nivel, la procalcitonina se realiza como rutina, sin embargo en sistemas de salud con presupuestos limitados, esto no es posible, lo que podría disminuir la calidad de atención en pacientes críticos como son los neonatos. Debido a que algunas publicaciones han demostrado su utilidad en el pronóstico de mortalidad del paciente pediátrico crítico, los autores postulan que la determinación de FS podría ser útil como reactante temprano de fase aguda en pacientes neonatos con sospecha de sepsis admitidos en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de México (INP), institución que no realiza FS de rutina por no disponer de información clínica sobre la potencial utilidad en el pronóstico temprano de esta en la mortalidad del neonato con sospecha de sepsis, ya que no hay suficiente información en la literatura internacional ni nacional para concluir al respecto. Lo anterior revela la necesidad de disponer de información que permita determinar con estudios propios de validez interna la utilidad de esta prueba de laboratorio en el pronóstico temprano de mortalidad, lo que podría contribuir a la decisión del clínico para inducir manejos más agresivos en casos seleccionados, mejorando la calidad de atención e incrementando la supervivencia neonatal .

HIPÓTESIS

El estudio permitirá establecer un punto de corte de ferritina sérica con una validez con sensibilidad de 80% y especificidad de 90% para predecir el evento de muerte en neonatos con sepsis.

OBJETIVOS

General:

Evaluar la utilidad de la ferritina sérica inicial como pronóstico de muerte en neonatos con sepsis.

Específicos:

1. Establecer un punto de corte de ferritina sérica para predecir el evento de muerte en neonatos con sepsis.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad de la determinación de ferritina sérica en el pronóstico de fallecimiento en los neonatos con sospecha de sepsis ingresados en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de México.
3. Calcular el Valor Predictivo Positivo y Negativo de la Ferritina Sérica para el pronóstico de fallecimiento en estos pacientes.
4. Correlacionar el valor predictivo de muerte con el evento observado

PACIENTES Y METODOS

Tipo de estudio.

Estudio de cohorte prospectivo observacional

Población universo.

- Neonatos con sospecha de sepsis

Población objetivo

- Todos los Neonatos con sospecha de sepsis que estén hospitalizados en la unidad de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría se inicio en octubre de 2013 y se mantendrá abierto hasta completar tamaño de muestra.

Criterios de Inclusión

1. Neonato con datos clínicos atribuibles a sepsis.
2. Consentimiento informado por los padres o tutores.

Criterios de Exclusión

1. Enfermedad hematológica (Ej. Crisis hemolíticas de cualquier causa, Anemia).
2. Transfusión previa (cualquier momento de su vida).
3. Enfermedad hepática.
4. Desnutrición severa.
5. Diagnósticos distintos de infección/Enfermedad Inflamatoria.
6. Retardo en el crecimiento intrauterino.
7. Trauma obstétrico.
8. Cirugía previa (cualquier momento de su vida).
9. Malformaciones congénitas mayores.

Criterios de Eliminación

1. Alta Voluntaria.
2. Cirugía cardíaca.

Ubicación del Estudio:

Se inició el estudio en la sala de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de México

Método

Se incluyó en el estudio todos los neonatos con sospecha de sepsis (ver anexo) que no contaron con ningún criterio de exclusión. se solicitó a los padres el consentimiento informado para participar en el estudio. En los casos autorizados, se solicitó, junto con los estudios hematológicos para establecer el diagnóstico de sepsis la determinación de ferritina sérica.

Los estudios habituales para determinar si el neonato tiene sepsis son:

- Biometría hemática
- Proteína C reactiva
- Hemocultivo

Se recolectaron en una forma elaborada para tal fin, los datos demográficos del paciente, los antecedentes y factores de riesgo para infección, datos clínicos y hematológicos y valor de ferritina sérica inicial. Se dio tratamiento al recién nacido de acuerdo a los criterios del servicio y del médico tratante y se anotó la evolución final del neonato tomando en cuenta un periodo de seguimiento máximo de 90 días. Al finalizar este periodo se anotó si el paciente vivió ó falleció y si la defunción estuvo asociada a la infección.

Definiciones operacionales

Neonato. Individuo menor o igual a 28 días de vida.

Sospecha de sepsis: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas sistémicos sugestivos de infección. Se incluyen los siguientes:

- Fiebre (T >de 37.5 C)
- Taquicardia (FC>180/min)
- Taquipnea (FR>60/min)
- Hipotermia (T menor de 36.5C)
- Rechazo al alimento
- Inestabilidad hemodinámica
- Dificultad respiratoria

Alteraciones hematológicas: Toda alteración hematológica asociada a cambios en el metabolismo de la ferritina (e.g. Anormalidades eritrocitarias, hemoglobinopatías).

Valores de ferritina considerados elevados: Determinación de ferritina sérica >de los valores establecidos para la edad y sexo.

Malformación mayor: Alteración de la forma, producida por un trastorno del desarrollo y que son de importancia médica, quirúrgica o cosmética.

Sepsis comprobada: Datos clínicos positivos mas cultivos positivos

Sepsis probable: Evidencia clínica de infección sistémica asociada a factores de riesgo para infección, con cambios hematológicos y/ó reactantes de fase aguda alterados, pero con hemocultivo negativo.

Cálculo de Tamaño de Muestra

El tamaño de la muestra se calculó luego de haberlo hecho para los escenarios de sensibilidad y especificidad, tomando en consideración que la especificidad resulta más importante para la prueba a evaluar.

Para calcularlo se utilizó la fórmula empleada para la evaluación de una hipótesis sobre características de una prueba diagnóstica. Dicha hipótesis se planteó en términos de proporciones.

Debido a que no se encontró evidencia de datos reportados en neonatos, se utilizaron aquellos reportados por Ramos et. Al. (10) de una sensibilidad de 65% y una especificidad de 80% para un punto de corte de >500ng/ml.

Tomando en cuenta una sensibilidad esperada de 80% y una especificidad de

90%, con un intervalo de confianza de 95%, una potencia del 80% y un 10% por pérdidas. Se requerirá de un tamaño de muestra de 371 pacientes de los cuales, se necesitarán 152 pacientes fallecidos y 219 sobrevivientes neonatos con sepsis. Tomando en cuenta la prevalencia de mortalidad en el Instituto, el protocolo quedará abierto hasta que se obtenga el tamaño de muestra.

Variables. (Ver anexo1)

1. Edad gestacional
2. Edad
3. Sexo
4. Peso
5. Talla
6. Procedencia
7. Diagnóstico principal
8. Diagnóstico secundario
9. Antecedentes personales patológicos
10. PCR
11. Ferritina sérica
12. Leucocitos
13. Diagnóstico final
14. Días de hospitalización
15. Fallecimiento

Variable	Tipo de variable	Escala de medición
Edad gestacional	Cuantitativa continua	Semanas completas
Edad	Cuantitativa discreta	Días
Sexo	Cualitativa politómica nominal	Femenino, masculino Ambiguo
Peso	Gramos	Cuantitativa continua
Talla	Centímetros	Cuantitativa continua
Procedencia	Entidad federativa	Cualitativa politómica nominal
Diagnóstico principal	Diagnóstico según CEI-10	Cualitativa politómica nominal
Diagnóstico secundario	Diagnóstico según CEI-10	Cualitativa politómica nominal
Antecedentes personales patológicos	Patologías según CEI-10	Cualitativa politómica nominal
PCR	MG/dl	Cuantitativa continua
Ferritina sérica	Microgramos/dl	Cuantitativa continua
Leucocitos	Microgramo /Dl	Cuantitativa continua
Diagnostico final	Diagnóstico según CEI-10	Cualitativo politómica nominal
Días de hospitalización	Días	Cuantitativa discreta
Fallecimiento	Si-No	Cualitativa dicotómica

Análisis estadístico

En el análisis univariado se calculó medidas de tendencia central para variables continuas y para las categóricas frecuencias y proporciones.

En el bivariado se calculó la sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos positivos y negativos para el primer desenlace. Se obtuvo el punto de corte mediante Curvas Roc y la clasificación de vivo o muerto a través de cuadros de 2x2. A partir de éste cálculo se estratificó por las variables de mayor trascendencia para el estudio que pudieran generar confusión como: sexo, edad, peso y días de hospitalización.

La muestra obtenida de 7 pacientes hasta la fecha dificulta la realización de dichas pruebas estadísticas.

Consideraciones éticas.

El capítulo V de la Ley General de Salud, sobre investigación para la salud, determina los lineamientos para la investigación en seres humanos en su artículo 100, que se describe a continuación.

Artículo 100. La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente a lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y el desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo

III. Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de no exponer a riesgo ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.

IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y

VII: las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su capítulo.

I. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo 17, menciona con respecto al riesgo de las investigaciones en su inciso III, que la investigación con riesgo mayor que el mínimo: son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran, estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y

modalidades que se definen en el artículo 65 de este reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

El estudio carece de riesgo real para el neonato. Sin embargo, de acuerdo a la Ley General de Salud, se considera un riesgo mayor al mínimo por el tipo de población en que se realizará (recién nacidos). Requiere de información a los padres sobre los objetivos del estudio aclarándose que su bebé no tendrá tampoco un beneficio real con esta investigación.

Para la presente investigación se requerirá de una muestra de 2 ml de sangre total para la determinación de ferritina; se tomará la muestra cuando el bebé sea puncionado para los estudios necesarios para diagnosticar la sepsis y no realizar algún procedimiento doloroso especial para este estudio.

La carta de consentimiento informado.

Se redactó acorde con las sugerencias de la CIOMS. (Anexo2)

Cronograma. (Anexo 3)

Presupuesto.

La prueba de ferritina sérica tiene un valor de 56 pesos mexicanos en relación a la procalcitonina que tiene un precio de 100 pesos. Considerando que la muestra es de 371 pacientes, se requiere un presupuesto de 20,776 pesos en total para todo el tiempo que dure el estudio, considerando que ingresan 56 neonatos anuales con sospecha de sepsis en esta institución el estudio podría durar en promedio 7 años.

Factibilidad.

Se cuenta con factibilidad financiera dado que el instituto cuenta con la prueba de ferritina sérica en su laboratorio, no es una prueba que se utilice con mucha frecuencia pero si está disponible por lo cual existe factibilidad técnica.

En cuanto a la población, el servicio de neonatología en el 2012 conto con 365 ingresos, 56 de estos ingresan con sospecha de sepsis neonatal. Por lo que se puede inferir que en 7 años se lograra incluir la muestra deseada

Descripción de Resultados

Se incluyeron 7 casos de neonatos admitidos en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de México durante los meses de octubre 2013 al 15 de enero 2014. De cada paciente se obtuvo consentimiento del padre/madre responsable, previa explicación en relación al estudio; y su potenciales beneficios en relación a la sepsis neonatal. Se recopiló la información del expediente clínico mediante formulario (ver anexo 4)

Descripción epidemiológica

Los 7 casos incluidos son producto de cinco partos que se desglosan como: dos partos gemelares (cuatro neonatos) y tres partos con producto único (Tabla 1); en relación al género la mayor parte (seis neonatos) del sexo masculino (Tabla 2).

Descripción clínica

Los cuatro neonatos producto de dos partos gemelares fueron de sexo masculino, dos fueron producto de parto único y de sexo masculino, con sólo un caso de sexo femenino producto de parto único (Tabla 5). El cuadro clínico inicial al ingreso fue frecuentemente con taquicardia, taquipnea, dificultad respiratoria, fiebre (Tabla 7), de acuerdo a los diagnósticos principales por cada neonato realizados; al ingreso estos fueron relacionados con sepsis en cinco casos, y el resto fue apnea en estudio y sospecha de sepsis; al sumar todos los diagnósticos (primarios y secundarios) se realizaron 10 diagnósticos en los 7 neonatos; cinco fueron sepsis neonatal temprana, uno fue tardía, un caso de sospecha de sepsis neonatal temprana y un caso de neumonía *in utero* y otro de CID (Tabla 8); Al final cuatro casos fueron casos confirmados de sepsis neonatal (Tabla 9) y los agentes identificados fueron *S. aureus* dos casos y un caso cada con *S. epidemidis* y *S. capitis* (Tabla 10).

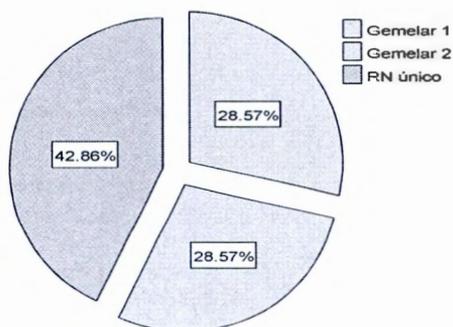
Medidas de Tendencia Central

La media estadística de edad gestacional de 30.7 semanas de gestación (SG), la mayor parte menores de 32 SG (Tabla 3), con media estadística de peso al nacer de 1532.9 gramos (Desviación estándar: 425.5; Rango: 845-2110), más de la mitad fueron menores de 1500 gramos (Tabla 4, Tabla 6).

La media de la estancia intrahospitalaria fue 24 días; desviación estándar: 10.01 días; rango: 24-48 días), con menos de 30 días en 2/7 casos (28.6% (Tabla 11).

Tabla 1. Frecuencia según producto

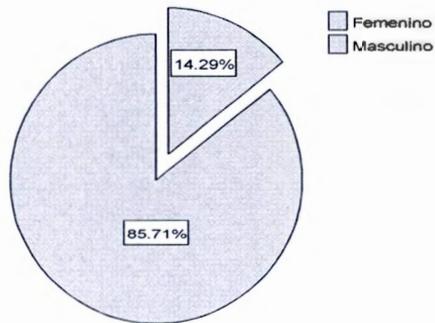
Clasificación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Gemelar 1	2	28.6	28.6
Gemelar 2	2	28.6	57.1
RN único	3	42.9	100.0
Total	7	100.0	



De acuerdo al número de fetos, fueron clasificados como RN único 3 casos (42%), y gemelar cuatro casos (57.2%) producto de dos partos.

Tabla 2. Frecuencia según género

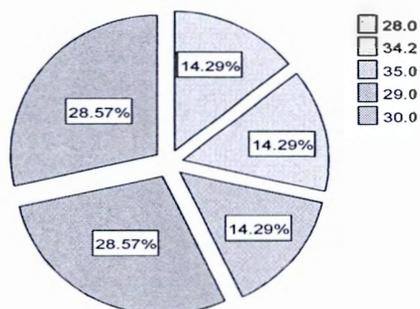
Género	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Femenino	1	14.3	14.3
Masculino	6	85.7	100.0
Total	7	100.0	



De acuerdo al género, la mayor parte fue masculino con seis casos (85.7%) con un solo caso de sexo femenino (14.3%).

Tabla 3. Distribución según edad gestacional

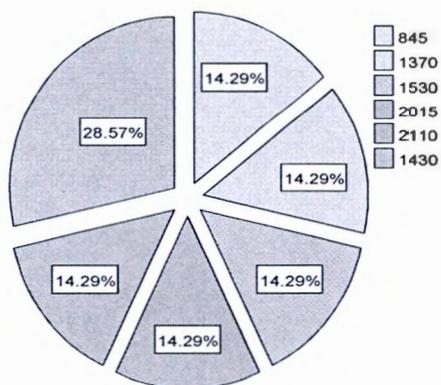
Edad gestacional	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
28.0	1	14.3	14.3
34.2	1	14.3	28.6
35.0	1	14.3	42.9
29.0	2	28.6	71.4
30.0	2	28.6	100.0
Total	7	100.0	



La media de la edad gestacional en el grupo estudiado fue de 30.7 semanas de gestación (Desviación Estándar: 2.73; Rango: 28-35), la mayor parte fueron menores de 32 semanas de gestación (5/7; 85.7%).

Tabla 4. Distribución según peso al nacer

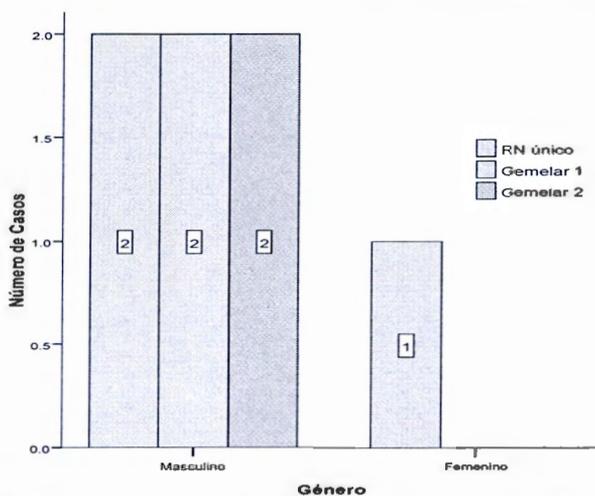
Peso al nacer	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
845	1	14.3	14.3
1370	1	14.3	28.6
1530	1	14.3	42.9
2015	1	14.3	57.1
2110	1	14.3	71.4
1430	2	28.6	100.0
Total	7	100.0	



La media estadística según peso al nacer fue 1532.9 gramos (Desviación estándar: 425.5; Rango: 845-2110), representando los menores de 1500 gramos 57.1% con 4/7 casos, el resto se ubicó entre 1501-2110 gramos.

Tabla 5. Frecuencia según género de acuerdo a clasificación del neonato

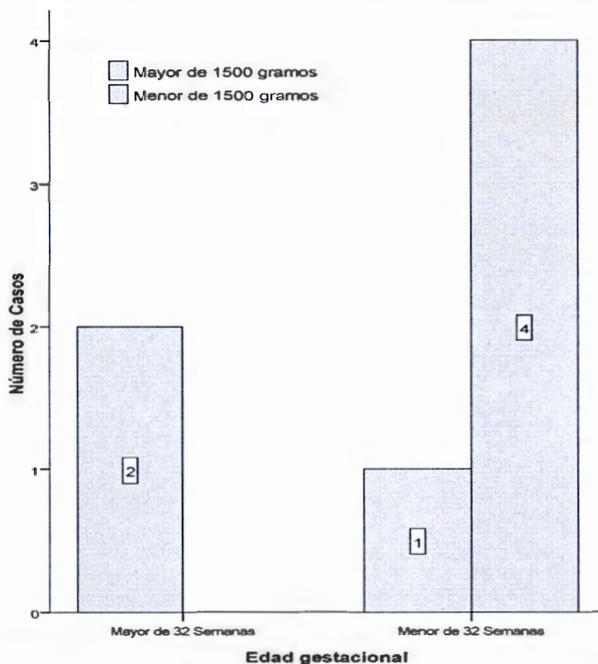
	Frecuencia según producto			Total
	RN único	Gemelar 1	Gemelar 2	
Masculino	2	2	2	6
Femenino	1	0	0	1
Total	3	2	2	7



De acuerdo al género, la mayor parte fueron de sexo masculino (6/7; 85.71%) 4 de los seis neonatos de sexo masculino fueron producto de embarazo múltiple y un neonato femenino que fue RN único.

Tabla 6. Distribución según edad gestacional según categorías de peso al nacer y edad gestacional

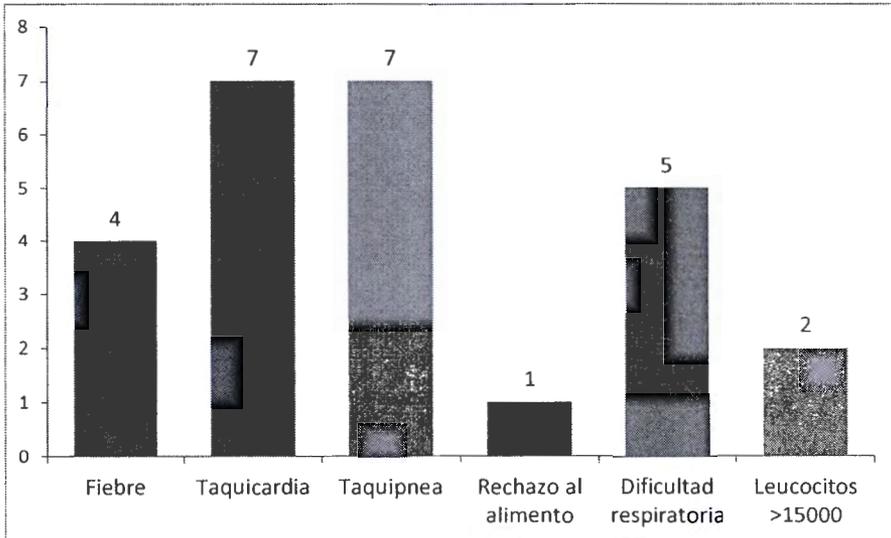
Edad gestacional	Categorías según peso al nacer (gramos)		Total
	Mayor de 1500 gramos	Menor de 1500 gramos	
Mayor de 32 Semanas	2	0	2
Menor de 32 Semanas	1	4	5
Total	3	4	7



De acuerdo a la categoría de edad gestacional al nacer en categorías y peso al nacer, de los cinco casos con menos de 32 semanas de gestación, cuatro pesaban menos de 1500 gramos, con uno de estos casos con menos de 1000 gramos (845 gramos), con un solo caso mayor de 1500 gramos.

Tabla 7. Distribución según cuadro clínico inicial

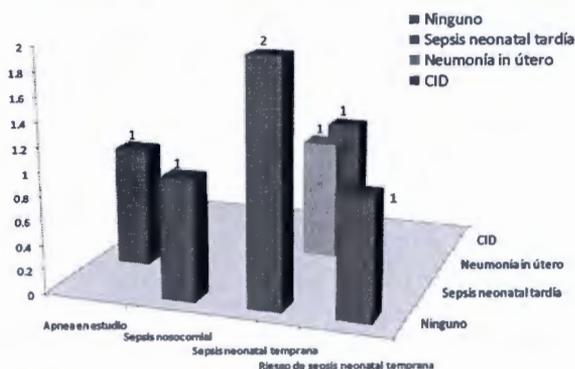
Característica	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	4	57.1%
Taquicardia	7	100.0%
Taquipnea	7	100.0%
Rechazo al alimento	1	14.3%
Dificultad respiratoria	5	71.4%
Leucocitos mayor de 15000	2	28.6%
Total	26	371.4%



La taquicardia y taquipnea se identificaron en todos los casos, seguido por dificultad respiratoria en cinco casos (71.4%) y fiebre en cuatro casos (57.1%).

Tabla 8. Distribución según diagnósticos realizados

Primer diagnóstico	Segundo diagnóstico				Total
	Ninguno	Sepsis neonatal tardía	Neumonía in útero	CID	
Apnea en estudio		1			1
Sepsis nosocomial	1				1
Sepsis neonatal temprana	2		1	1	4
Riesgo de sepsis neonatal temprana	1				1
Total	4	1	1	1	7

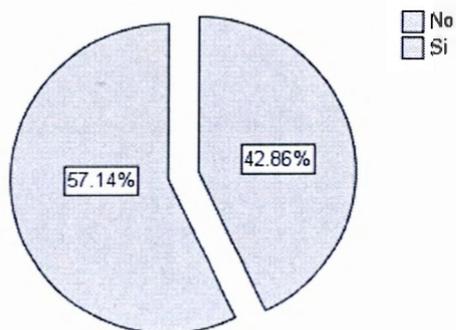


Se realizaron 10 diagnósticos de ingreso en los 7 pacientes estudiados; 6 diagnósticos se realizaron en tres pacientes (2 diagnósticos por paciente). El diagnóstico más frecuente fue el asociado con sepsis (nosocomial/neonatal/neonatal temprana/tardía) con 7/10 diagnósticos (70%), el resto fueron apnea en estudio (combinada con sepsis neonatal tardía) y neumonía in utero (sepsis neonatal temprana) así como CID (sepsis neonatal temprana). A continuación se desglosan todos los diagnósticos en forma simple.

Diagnóstico	Frecuencia
Sepsis Neonatal tardía	1
Neumonía in utero	1
CID	1
Apnea en estudio	1
Sepsis nosocomial	1
Sepsis neonatal temprana	1
Riesgo de sepsis neonatal temprana	1

Tabla 9. Frecuencia según diagnóstico final asociado a sepsis comprobada

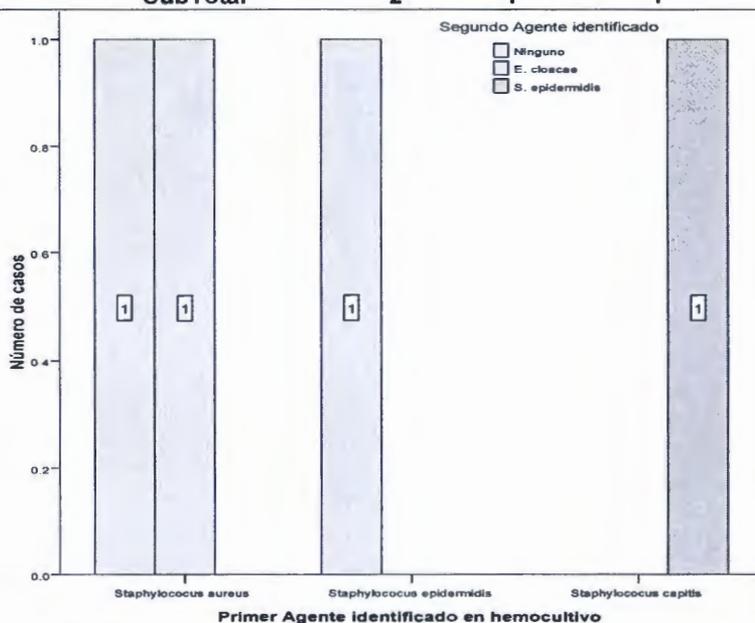
Sepsis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	3	42.9	42.9
Si	4	57.1	100.0
Total	7	100.0	



Se determinó sepsis como diagnóstico clínico basado en pruebas objetivas como cuadro clínico más confirmación por identificación de agente en hemocultivo en cuatro de los siete pacientes incluidos en el estudio (57.1%).

Tabla 10. Distribución según diagnóstico de sepsis de acuerdo a agentes identificados en hemocultivo

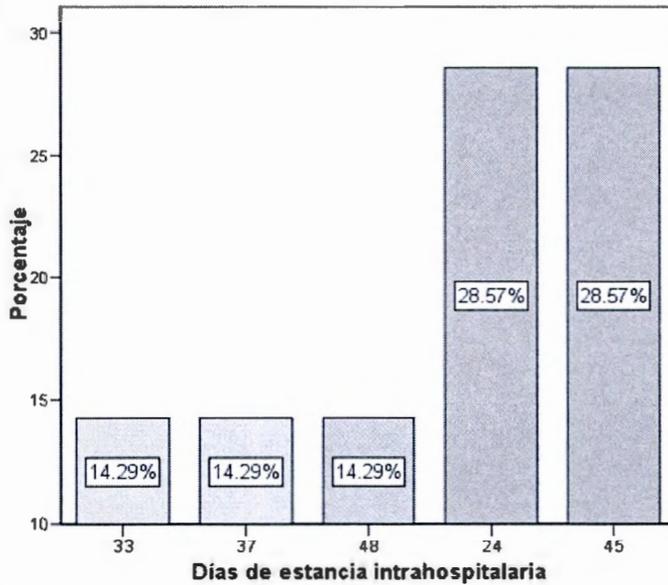
Sepsis	Primer Agente identificado	Segundo Agente identificado			Total
		Ninguno	<i>E. cloacae</i>	<i>S. epidermidis</i>	
No	Ninguno	3			3
	SubTotal	3			3
Si	<i>S. aureus</i>	1	1		2
	<i>S. epidermidis</i>	1			1
	<i>S. capitis</i>			1	1
	SubTotal	2	1	1	4



Entre los siete casos incluidos, se determinó diagnóstico de sepsis mediante diagnóstico clínico + Hemocultivo en 4/7 (57.2%) casos, identificándose un solo agente en dos de los cuatro casos (50%) y dos agentes en los otros dos casos (50%). El total de agentes identificados en hemocultivo fue de seis en los cuatro pacientes, en dos pacientes en quienes se identificó un solo agente en cada uno, estos fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*; en los dos pacientes con dos agentes identificados estos fueron *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter cloacae* en un paciente y en el otro fueron *Staphylococcus capitis* y *Staphylococcus epidermidis*.

Tabla 11. Distribución según días de estancia intrahospitalaria

Días	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
33	1	14.3	14.3
37	1	14.3	28.6
48	1	14.3	42.9
24	2	28.6	71.4
45	2	28.6	100.0
Total	7	100.0	



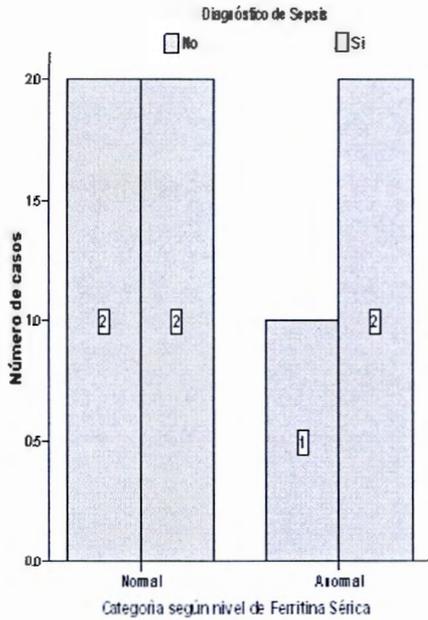
La media estadística de la estancia intrahospitalaria en el grupo estudiado fue 36.6 días (moda. 24 días; desviación estándar: 10.01 días; rango: 24-48 días), con menos de 30 días en 2/7 casos (28.6%).

Tabla 12. Distribución según valor de Ferritina Sérica y Diagnóstico final de sepsis

Valor	Sepsis		Total
	No	Si	
183		1	1
184	1		1
188		1	1
210	1		1
334	1		1
713		1	1
1449		1	1
Total	3	4	7
Total	3	4	7

Distribución según clasificación de acuerdo a punto de corte (>500 ug/ml=Anormal, <500 ug/ml=Normal) y diagnóstico final de sepsis

Clasificación (>500 ug/ml)	Sepsis		Total
	No	Si	
Normal	2	2	4
Anormal	1	2	3
Total	3	4	7



En estas tablas se muestra el valor de ferritina según diagnóstico final de sepsis o no, agregándose la tabla de clasificación según punto de corte más confiable (Tabla 13) (>500 ug/ml) y diagnóstico final de sepsis.

Descripción de pruebas estadísticas.

Para determinar la confiabilidad de la ferritina sérica en la predicción de sepsis neonatal se calculó el Area Bajo la Curva (AUC) con 0.583 (Intervalo de Confianza de 95% de 0.202-0.964), lo que establece que la prueba es confiable (Tabla 12). El punto de corte más sensible y específico fue 500 ug/ml con sensibilidad de 50%% (IC95%: 0-100), especificidad de 100% (IC95%: 83.3-100), VPP de 100% (IC95%: 75-100) y VPN de 60% (IC95%: 7.06-100%).

Tabla 12. Variables resultado de contraste: Categoría según nivel de Ferritina Sérica y valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

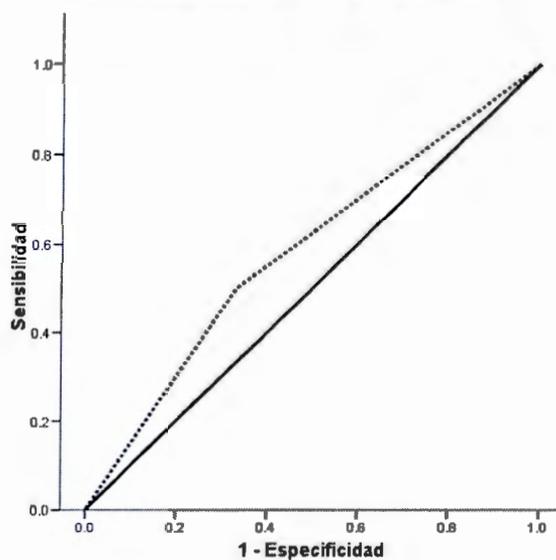
Área bajo la curva	Error típ.(a)	Intervalo de confianza asintótico al 90%	
		Límite inferior	Límite superior
.583	.232	.202	.964

La variable (o variables) de resultado de contraste: Categoría según nivel de Ferritina Sérica tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Gráfico de Área Bajo la Curva (ROC)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

La determinación del área bajo la curva fue 0.583, con Intervalo de Confianza de 95% de 0.202-0.964. Los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos se muestran a continuación:

ANEXO DE TABLA 12 [1] Pruebas diagnósticas simples

Nivel de confianza: 95.0%

		Prueba de referencia		
Ferritina>500		Sepsis	No sepsis	Total
Positivo		2	1	3
Negativo		2	2	4
Total		4	3	7
EpiDat 3.1		Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)		50.00	0.00	100.00
Especificidad (%)		66.67	0.00	100.00
Valor predictivo + (%)		66.67	0.00	100.00
Valor predictivo - (%)		50.00	0.00	100.00
Prevalencia (%)		57.14	13.34	100.00

El valor determinado de sensibilidad para pronóstico de sepsis en este estudio de la determinación de ferritina sérica mayor de 317 ug/ml fue de 50% (IC95%: 0-100); Especificidad de 66.7% (IC95%: 0-100), y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 66.7% (IC95%: 0-100) y Valor Predictivo Negativo (VPN) de 50% (IC95%: 0-100) con Tasa de Sepsis de 57.14% (IC95%: 13.3-100).

Los mismos cálculos fueron realizados pero para el umbral de valores de FS por encima de 500 ug/ml, que en este estudio fueron sensibilidad de 50% (IC95%: 0-100), especificidad de 100% (IC95%: 83.3-100), VPP de 100% (IC95%: 75-100) y VPN de 60% (IC95%: 7.06-100%) y que se detallan a continuación:

EpiDat 3.1

[4] Pruebas diagnósticas simples

Nivel de confianza: 95.0%

		Prueba de referencia		
FS>500 ug/ml		Sepsis	No Sepsis	Total
Positivo	2	0	2	
Negativo		2	3	5
Total	4	3	7	
		Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)		50.00	0.00	100.00
Especificidad (%)		100.00	83.33	100.00
Valor predictivo + (%)		100.00	75.00	100.00
Valor predictivo - (%)		60.00	7.06	100.00
Prevalencia (%)		57.14	13.34	100.00
Índice de Youden		0.50	0.01	0.99
Razón de verosimilitud +		-	-	-
Razón de verosimilitud -		0.50	0.19	1.33

DISCUSION

Actualmente la sepsis está asociada en el primer mundo alrededor del 50% de la mortalidad infantil hospitalaria en menores de 1 año de edad. La tasa de incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2-8.6/1000 nacidos vivos; aproximadamente el 27% de todos estos se presentarán en el período neonatal(1); esto se traduce en 1.6 millones de muertes neonatales anuales por sepsis. En este momento la sepsis neonatal es la cuarta causa de morbilidad neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría de México y la tercera causa de muerte en esta institución(1), en base a anterior se establece la importancia de mantener una línea de investigación institucional alrededor del desarrollo de protocolos y herramientas de pronóstico temprano y monitoreo del paciente neonato.

Entre los factores de riesgo ya conocidos están prematuridad y las deficiencias inmunes asociadas a esta condición, infección intraamniótica, síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF).

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la ferritina sérica para predicción de sepsis/choque séptico, en este estudio se encontró hasta el momento que el nivel de 500 ug/ml o más tiene la mejor discriminación, lo que está de acuerdo con otros autores, que han reportado que es independiente de otros parámetros y scores de riesgo, recomendado incluso la adición de la determinación de ferritina sérica a sistemas de puntuación de riesgo como el PRISM (10). Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN encontrados en este estudio fueron de 50%, 100%, 100% y 60%, y aunque de que estos no alcanzaron los valores de sensibilidad necesarios para demostrar la viabilidad de su aplicación clínica de rutina ($\geq 80\%$) y que no se ha cumplido la hipótesis de 65% propuesta inicialmente en este trabajo, estos datos muestran tendencia potencial a mejorar, ya que el tamaño muestral en este estudio podría haber limitado la expresión de la capacidad predictiva de sensibilidad para sepsis, demostrándose esta potencialidad por el valor de 100% de especificidad encontrado (Anexo de Tabla 12), y que está de acuerdo con la hipótesis 2 de trabajo.

En este estudio se realizó un análisis de utilidad predictiva de sepsis de acuerdo al valor de 317 ug/ml establecido como el límite superior de los rangos considerados normales en neonatos (40-317 ug/ml) en la literatura disponible(10-12), que aunque mostró valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN significativos, estos fueron inferiores a los obtenidos utilizando el punto de corte de 500 ug/ml (Anexo Tabla 12). Otro aspecto que se ha abordado en la literatura sobre la utilidad de la ferritina sérica es la capacidad predictiva de mortalidad(10), que en este estudio no fue posible abordar, debido a que no se presentó ningún fallecimiento.

La determinación del área bajo la curva (AUC) es un recurso ampliamente utilizado en la determinación de confiabilidad de una prueba diagnóstica en Ciencias de la Salud, en la que se establece que la capacidad pronóstica de

detección de la patología o anomalía es superior a la del azar si esta es mayor de 50% ó 0.500, y que se representa con una línea diagonal en el gráfico ROC (22) (Tabla 12). En la hipótesis de trabajo propuesta por los autores se establecía un valor mínimo de 0.600, que se ha sugerido para estudios experimentales; en este estudio se encontró valor de 0.583 (IC95%: 0.202-0.964), valor que es ligeramente inferior al propuesto en la hipótesis 3 de trabajo, observándose además la característica amplitud de los límites de intervalos de confianza calculados, que podría relacionarse con el tamaño de la muestra (Tabla 12), por lo que los resultados en este aspecto serán confirmados hasta la inclusión de más pacientes.

Entre las fortalezas de este estudio están que por ser el primer esfuerzo operativo de generación de resultados de un proyecto institucional en curso, se convierte en el modelo a seguir, influyendo en el afinamiento de las estrategias operativas de campo y de análisis estadístico de otros reportes subsiguientes o finales que incluyan muestras mayores, sirviendo como punto de partida o línea de base.

Dentro de las limitaciones de este estudio es que no se incluye ningún análisis sobre la validación local de los límites inferiores en los valores de FS para neonatos en la institución, como sería la determinación de especificidad de dichos límites inferiores, esto debido a cuestiones relacionadas con el tamaño de la muestra, ya que la demostración de especificidad, es decir de utilidad por resultados verdaderos negativos requiere de un mayor número de pacientes; lo que en este estudio dificultó la realización de dichos análisis, pero que podría ser posible con la inclusión de mayor número de casos.

La metodología de operativización del proyecto en curso también podría servir de modelo para la implementación de estudios de confirmación de la utilidad de la FS en la población pediátrica no neonatal, ya que no existen a nivel nacional experiencias al respecto.

CONCLUSIONES

La muestra en este momento es insuficiente para realizar pruebas estadísticas confiables, sin embargo con estos datos preliminares podemos llegar a las siguientes conclusiones.

1. En este momento la especificidad ha mostrado que podría ser aplicable para la práctica clínica de rutina, aunque es necesario incluir más pacientes en la siguiente fase del estudio para determinar si la sensibilidad y otros valores predictivos demuestran de forma concluyente la potencialidad predictiva por sepsis encontrada en este estudio.
2. La determinación de la FS al momento de la admisión podría ser confiable para predicción de sepsis en neonatos.
3. No se pudo establecer el punto de corte de ferritina sérica para predecir el evento de muerte en neonatos con sepsis por no haberse presentado ningún fallecimiento.
4. La sensibilidad de la FS mayor o igual a 500 ng/ml para predecir evento de gravedad fue 50%, especificidad de 100%,
5. El Valor Predictivo Positivo de FS fue 100% y Valor Predictivo Negativo de 60%.
6. La determinación de la FS al momento de la admisión podría ser confiable para predicción de sepsis en neonatos.
7. No se correlacionó el valor predictivo de muerte por no presentarse ningún fallecimiento en el grupo estudiado.

RECOMENDACIONES

Continuar el proceso de inclusión de más casos para confirmar la tendencia encontrada en este estudio sobre la utilidad predictiva de sepsis de la determinación de Ferritina Sérica en neonatos admitidos en el Departamento de Neonatología del INP

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis Neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2009;23(90):57-68.
2. Baquero F, Del Castillo F. Marcadores de fase aguda. In: Ruza F, editor. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Tercera ed. Madrid, España: Ediciones Norma-Capitel; 2003. p. 1580-1584.
3. Rite S, Grasa J, Ruiz C, Grasa J, Rebage V, Marco A, et al. Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral-alfa como marcadores de infección neonatal de transmisión vertical. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(3):246-251.
4. Blanco A. El uso clínico de pruebas analíticas diagnósticas en las sepsis infantiles. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(6):527-529.
5. Pérez D, López J, Coto G, Diéguez M, Deschamps E, Crespo M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(4):349-353.
6. Ruiz E, Matamoros M. Mortalidad pediátrica: Perfil epidemiológico y clínico en menores de un año de edad. *Rev Med Post UNAH* 2000;5(2):124-132.
7. Stormorken A, Powell K. Sepsis y shock. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editor. *Tratado de Pediatría*. 17 ed. Madrid-España: Elsevier Science; 2004. p. 846-848.
8. Guyton A, John H. Red Blood Cells, Anemia and Polycythemia. Chapter 32. In: Guyton A, John H, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 11 ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier-Saunders; 2006. p. 425-6.
9. Weinberg E. Iron Withholding: A Defense Against Infection and Neoplasia. *Physiological Reviews* 1985;64(1):65-102.
10. Ramos P, Longhi F, García R, Piva J, Lacks D, Tasker R. Ferritin levels in children with severe sepsis an septic shock. *Acta Paediatrica* 2007;96:1829-1831.
11. Baptista H, Rosenfeld F, Ramírez A, Peñuela M. Cambios en los Valores de Hemoglobina y reserva de Hierro en los primeros dos meses de vida. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 1999;55(7):1-7.
12. Siddappa A, Rao R, Long j, Widness J, Georgieff M. The Assessment of Newborn Iron Stores at Birth: A Review of the Literature and Standards for Ferritin Concentrations. *Neonatology* 2007;92(2):73-82.
13. Sharkey R, Donnelly S, Connelly K, Robertson C, Haslett C, Repine J. Initial Serum Ferritin Levels in Patients with Multiple Trauma and the Subsequent Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999(159):1506-9.
14. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Dalt LD. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Diagnostic Markers of Severe Bacterial Infections in Febrile Infants and Children in the Emergency Department. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26(8):672-7.
15. Michelow I, Nicol M. Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(1):66-72.
16. Khilnani P, Sarma D, Zimmerman J. Epidemiology and Peculiarities of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med* 2006;32:1856-62.

17. Graciano A, Balko J, Rahn D, Ahmad N, Giroir B. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and Validation of an Objective Scale to Measure the Severity of Multiple Organ Dysfunction in Critically ill Children. *Crit Care Med* 2005;33(7):1484-91.
18. Prieto S, López J, Rey C, Medina A, Concha A, Martínez P. Indices pronóstico de mortalidad en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(4):345-350.
19. Van Keulen JG, Polderman KH, Gemke RJ. Reliability of PRISM and PIM Scores in Paediatric Intensive Care. *Arch Dis Child* 2005;90:211-14.
20. Cowan D, Olano J. *A Practical Guide to Clinical Laboratory Testing*. Boston, Massachusetts, United States of America: Blackwell Science; 1997.
21. Morton R, Hebel R. *A Study Guide to Epidemiology and Biostatistics*. Rockville, Maryland, United States of America: Aspen Publishers Inc; 1985.
22. López I, Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 1998;5(4):229-35.

Anexos

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad gestacional	Se define como la duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento.	Se expresara en semanas completas y serán incluidos aquellos con 37 o más semanas de gestación.	Semanas completas	Cuantitativa Continua
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Mediante la determinación consignada en la ficha de identificación del paciente.	Días	Cuantitativa discreta
sexo	Características genitales físicas.	Características fenotípicas a la exploración física a su ingreso.	Femenino, masculino, ambigüo.	Cualitativa poltómica Nominal
Peso	Medida de la masa corporal	Primera Medición de peso registrada a su ingreso	Gramos	Cuantitativa Continua
Talla	magnitud física que permite marcar la distancia que separa dos puntos en el espacio, la cual se puede medir, de acuerdo con El Sistema Internacional, valiéndose de la unidad metro.	Se tomará la longitud con un tallmetro	centímetros	Cuantitativa Continua
Procedencia	Origen, principio del que algo procede	Se preguntará el responsable legal del paciente cual es su lugar de procedencia	Entidad federativa	Cualitativa Politémicas nominal
<u>Diagnóstico principal</u>	La causa que originó el ingreso en el hospital y que se contrapona a diagnóstico secundario.	Se tomará el diagnóstico que el médico estime al ingreso que genera la condición actual del paciente.	Diagnósticos de enfermedad Según CIE-10	Cualitativa Politémicas Nominal
Diagnóstico secundario	Son las enfermedades que coexisten con el Diagnóstico Principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante la estancia hospitalaria e influyen en su duración o en el tratamiento administrado.	Se considerará la patología de base con la que cuenta el paciente	Diagnóstico de enfermedad Según CIE-10	Cualitativa Politémicas Nominal
Antecedentes personales patológicos	Patologías previas con la que ha cursado el Recién nacido	Se documentaran padecimientos patológicos hasta la fecha de ingreso	Patologías de acuerdo a CIE-10	Cualitativa Politémica Nominal
PCR	es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda)	Se tomara una muestra de 1ml sangre a los neonatos con sospecha de sepsis para la determinación de PCR	Mg/dl	Cuantitativa Continua
Ferritina Sérica	principal proteína almacenadora de hierro, que se liberan de acuerdo con las necesidades metabólicas del organismo.	Se tomara una muestra de 2ml sangre a los neonatos con sospecha de sepsis para la determinación de ferritina sérica	Microgramos /Decilitro	Cuantitativa continua
Leucocitos	son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Se tomara una muestra sanguínea de 0.5ml a todos los neonatos con sospecha de sepsis para determinación de biometría hemática	Microgramos /Decilitro	Cuantitativa Continua
Diagnostico final	El diagnostico que se define tras una serie de estudios y que justifica el padecimiento actual del paciente.	Se llegara a un diagnostico final después de una serie de estudios y evolución clínica del paciente	Diagnóstico de patología según CIE-10	Cualitativo Politémica Nominal
Días de hospitalización	Es el número de días que en promedio cada paciente permanecido internado	Se cuantificara el número de días desde su ingreso hasta su alta	días	Cuantitativa discreta
Fallecimiento	La muerte es un proceso terminal que consiste en la extinción del proceso homeostático de un ser vivo y, por ende, concluye con el fin de la vida	Se definirá como la ausencia de signos vitales	SI/ no	Cualitativa Dicotómica



Instituto Nacional de Pediatría DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA

Proyecto de Investigación: "Utilidad de la ferritina sérica como factor pronóstico en neonatos son sepsis"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se invita a _____ participar en el estudio titulado

"Utilidad de la ferritina sérica inicial como pronóstico de muerte en neonatos con sepsis"

Su hijo(a) ingresó con sospecha de infección, este proceso puede ser potencialmente peligroso en recién nacidos por lo que fue necesaria su hospitalización para tratamiento.

El diagnóstico de infección en recién nacidos no es fácil ya que muchas enfermedades en este periodo pueden tener los mismos síntomas, por lo que en ocasiones es necesario hacer uso de pruebas de laboratorio que pueden ayudarnos a diagnosticar infección y que pueden tener un valor pronóstico en la evolución de la enfermedad, es decir, que nos indiquen la probabilidad de que se cure.

Algunas pruebas tienen alto costo y por eso no las hacen todos los hospitales en México.

La Ferritina Sérica ha demostrado utilidad para predecir muerte por infección en adultos, también en los últimos años se ha publicado que tiene utilidad en niños, pero aún no se han realizado estudios en recién nacidos.

El beneficio de este estudio es demostrar que la ferritina sérica al momento de la hospitalización puede predecir la gravedad de la enfermedad en su hijo (a) y de esa manera poder tomar decisiones de forma oportuna en el manejo de la enfermedad. La ferritina sérica es una prueba de menor costo y que si está disponible en este instituto.

La toma de la muestra de sangre no constituye ningún riesgo, ya que por la enfermedad de su hijo(a) deben tomarse muestras de laboratorio. Se le solicita a usted que nos permita extraer 2 ml de sangre extra para Ferritina Sérica; no habrá piquetes extra. En caso de aceptar participar en el estudio se determinará la ferritina sérica al ingreso y se hará una correlación de los niveles de ésta y su evolución clínica.

La participación en el estudio es voluntaria en caso de no aceptar no se realizará extracción de sangre para la determinación de la prueba anteriormente comentada; no habrá ningún tipo de sanción o pérdida de beneficios. Su hijo seguirá el mismo tratamiento si entra o no entra al estudio.

No habrá ningún tipo de pago en caso de que acepte participar en el estudio. Como no hay riesgos por esta investigación, tampoco hay compensación de ningún tipo; su hijo seguirá teniendo el mejor tratamiento disponible independientemente de que le permita participar en el estudio.

Los datos de su hijo(a) permanecerán en el expediente clínico conservando la confidencialidad del mismo y sólo serán utilizados por los médicos que se encargan de este estudio.

Usted tendrá derecho a acceder a los datos si lo solicitan a menos que el comité de ética haya aprobado no revelar los datos de forma temporal o permanente, en cuyo caso se le informará al respecto.

Al finalizar el estudio se informará a la comunidad médica los resultados de la investigación con el grupo total de pacientes, sin datos de cada niño en particular. **Instituto Nacional de Pediatría**

DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA Proyecto de Investigación: "Utilidad de la ferritina sérica como factor pronóstico en neonatos son sepsis"

Esta investigación no será pagada por ninguna empresa comercial, nadie nos pagará por realizarla y nuestro interés es solamente científico.

Esta investigación ha sido aprobada por la Comisión de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de este Instituto y estará supervisada periódicamente protegiendo en todo momento la seguridad de su hijo(a). Cualquier duda que tenga con la información de este consentimiento favor de dirigirse a los médicos anotados debajo de esta hoja o acudir con la presidente del Comité de Ética en Investigación, la Dra. Matilde Ruiz García en el primer piso de la torre de investigación.

Al firmar a continuación, acepto que:

He leído este formato de consentimiento. He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas. Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria. Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al doctor del estudio.

Si _____ No _____ Acepto que mi hijo(a) con apellidos:

_____ participe en el estudio. Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato (sólo en forma grupal, sin revelar identidad ni datos personales).

Nombre y dirección del Padre o Tutor: _____

Fecha: _____ Firma: _____

Nombre, fecha y firma de Testigo 1: _____

Dirección _____

Nombre, fecha y firma de Testigo 2: _____

Dirección _____

Investigador: Dr. Carlos López Candiani. Av. Insurgentes Sur 3700- C Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán 04530 México D.F. Tel 10840990 ext. 1352, 1323 y 1247.

Firma : _____

México. D.F. a _____ de _____ de 20 _____.

Usted debe recibir copia de este documento

Cronograma

Actividad/Mes 2013	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Elaboración del protocolo y evaluación	x					
Envío a la Comisión de investigación para su aprobación		x				
Recolección de datos			x			
Análisis estadístico y resultados				x		
Integración del trabajo y conclusiones						x
Elaboración y envío de informes a la Comisión de Investigación						x

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Proyecto: Ferritina sérica como predictor de mortalidad en sepsis neonatal.

IDENTIFICACIÓN				
A	Número progresivo	No anotar		A
B	Apellidos			B
C	Expediente			C
DEMOGRAFICOS				
D	Género			D
E	Edad gestacional			E
F	Peso al nacer			F
G	Edad posnatal			G
H	Enfermedad principal			H
INFECCION				
I	Inicio de sepsis	(dd-mm-aa)		I
J	Fiebre			J
K	Taquicardia			K
L	Taquipnea			L
M	Rechazo al alimento			M
N	Dificultad respiratoria			N
O	Hipotensión arterial			O
P	Leucocitos (mm ³)			P
Q	PCR			Q
R	Hemocultivo			R
S	Ferritina sérica			S
T	Sepsis probada			T
DESENLACE				
U	Días de antibiótico			U
V	Estancia hospitalaria			V
W	Defunción			W
X	Observaciones			X

Elaboró: _____