



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SINALOA.
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD.**

**“CUANTIFICACIÓN DE NIVELES DE LACTOFERRINA PLÁSMATICA EN
RECIÉN NACIDO CON SOSPECHA CLÍNICA DE SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA”.**

Tesis de posgrado para obtener la subespecialidad en neonatología médica.

Presenta:

**Claudia Jazmín Gámez Escárrega
Residente de neonatología.**

Directores de tesis:

**Dr. Jesús Javier Martínez García.
Doctor de ciencias médicas.**

**Dra. Nora Selene Martínez Félix
Neonatologa.**

**Dr. Vicente Adrián Canizalez Román.
Doctor en biología molecular.**

**Dr. Felipe Peraza Garay
Doctor en ciencias con orientación en
probabilidad y estadística.**

Culiacán, Sinaloa, febrero 2020.

Dr. Carlos Fernando Corona Sapién
Director general de CIDOCS

Dra. Erika María Celis Aguilar
Dirección de enseñanza CIDOCS/HCC

Dr. Edgar Dehesa López
Subdirector de investigación CIDOCS

Dr. Jesús Javier Martínez García
Director de tesis.
Doctor en ciencias médicas.

Dra. Nora Selene Martínez Félix.
Pediatra neonatólogo.
Jefe del servicio de neonatología del HCC.

Dr. Felipe Peraza Garay
Asesor estadístico
Doctor en ciencias con orientación en
probabilidad y estadística

Dr. Adrián Canizalez Román.
Doctor en biología molecular.
Coordinador de la maestría de ciencias en biomedicina molecular.

Agradecimientos.

Agradezco a Dios por darme salud y fuerza, para continuar con mis estudios, y de esa forma realizar este trabajo de investigación. A mi familia por ser el pilar que me sostiene y a Víctor, quienes me motivan a ser mejor. Al Dr. Javier Martínez quien confió en mí para realizar este trabajo, además de enseñarme y ayudarme en cuanto a la metodología, así como promover los recursos. Enorme agradecimiento al equipo de Dr. Canizalez, Dra. Nidia Sicairos y Lic. Uriel Angulo, quienes fueron parte fundamental para que se llevara a cabo.

Así como a mi segunda familia la cual es mi equipo de neonatología, a la jefa del servicio Dra. Martínez, personal médico incluidos mis adscritos, compañeros residentes e internos de pregrado; personal de enfermería; al laboratorio de Hospital Civil de Culiacán. Y a mis amigos Francisco, Saúl y Valeria, por siempre estar.

ÍNDICE	Página
CAPITULO 1.- MARCO TEÓRICO.....	7
1.1. GENERALIDADES DEL NEONATO.....	7
1.1.1. DEFINICIONES	7
1.1.2. RECIEN NACIDO PRETÉRMINO.....	9
1.2. LACTOFERRINA.....	12
1.2.1. CONCENTRACIÓN DE LACTOFERRINA EN DIFERENTES FLUIDOS CORPORALES.	15
1.2.2. LACTOFERRINA COMO MARCADOR DE SEPSIS NEONATAL.....	16
1.3 EPIDEMIOLOGÍA.	16
1.4. SEPSIS NEONATAL.	17
1.4.1 GENERALIDADES.....	17
1.4.2. FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL.	18
1.4.3. INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL.	19
1.4.4. ETIOLOGIA DE SEPSIS NEONATAL.....	19
1.4.5. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL.....	20
1.4.5. TRATAMIENTO.....	21
CAPÍTULO 2. PLANTAMIENTO DEL PROLEMA.....	22
CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN.....	23
CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS	25
CAPÍTULO 5. OBJETIVOS.....	26
CAPÍTULO 6. MATERIAL Y METODOS.....	27
A). - DISEÑO DE ESTUDIO.....	27
B). - UNIVERSO DEL ESTUDIO.	27
C). - LUGAR DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO.	27
D). - PERIODO DE TIEMPO DE REALIZACIÓN.....	27
E).- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
F). - CRITERIO DE EXCLUSIÓN	28
G). - CRITERIO DE ELIMINACIÓN.....	28
H). - ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
I). - TAMAÑO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO.....	29

J). - ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	29
L). - VARIABLES DE ESTUDIO, CON SU DEFINICIÓN OPERACIONAL Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	31
CAPÍTULO 7. ASPECTOS ÉTICOS.....	35
CAPÍTULO 8. RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS.....	37
CAPÍTULO 9. RESULTADOS.....	38
CAPÍTULO 10. DISCUSIÓN	48
CAPÍTULO 11. CONCLUSIÓN.....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXO 1. Flujograma.....	52
ANEXO 2	53

CAPITULO 1.- MARCO TEÓRICO

1.1. GENERALIDADES DEL NEONATO.

1.1.1. DEFINICIONES

El neonato es el recién nacido (RN) desde el momento de nacimiento hasta los 28 días de vida, según la Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA2-2016). Se puede clasificar de acuerdo a las semanas de edad gestación (SDG) o peso al nacimiento⁽¹⁾.

Según la Academia Americana de Pediatría, se define como SDG “Al momento transcurrido entre el primer día del último periodo menstrual y el día de parto”. La evaluación de la edad gestacional es vital para el gineco-obstetra así como para el neonatólogo, ya que a través de ella podemos guiar el manejo y evaluar el riesgo de morbilidad⁽²⁾.

Para determinar la SDG, existen varios métodos, como la fecha de última menstruación (Regla de Naegele) y ultrasonido obstétrico. Sin embargo la primera puede no ser un método exacto ya que dependerá de la regularidad del ciclo menstrual e ingesta de anticonceptivos en la mujer. Posterior al nacimiento se puede determinar la SDG con mediciones físicas y neuromusculares, esto determina el grado de madurez y desarrollo del RN, lo cual consiste en observar características expuestas y por tanto es subjetivo: test como Dubowitz, Ballard, Capurro y Eregie. Siendo los más utilizados el test de Capurro y Ballard⁽³⁾.

CLASIFICACIÓN DEL NEONATO SEGUN SDG .

- Recién nacido pretérmino (RNPT): producto de 28 semanas a 36.6 SDG.

- Recién nacido inmaduro: Como producto de la concepción de 21 semanas a 27 semanas de gestación (500 gramos a 999 gramos).
- Recién nacido a término (RNT): producto de la concepción de 37 semanas a 41.6 semanas de gestación (mayo o igual de 2,500 gramos).
- Recién nacido postérmino: de las 42 semanas o más de gestación⁽¹⁾.

La clasificación más actual, para el prematuro según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la siguiente:

- Prematuro extremo: Menor de 28 SDG.
- Muy prematuros: De las 28 a 32 SDG.
- Prematuros tardíos: De las 32 a 36.6 SDG⁽⁴⁾.

De acuerdo a su peso al nacimiento también, se puede clasificar al RN de la siguiente forma:

- Peso extremadamente bajo al nacer: Peso menor a 1000 gramos.
- Muy bajo peso al nacer: Peso de 1000 a 1500 gr.
- Bajo peso al nacer: Peso de 1500 a 2500 gr.
- Peso normal al nacer: Peso de 2500 a 4000 gr.
- Macrosómico: Producto con peso mayor a 4000 gr⁽⁵⁾.

El neonato también se clasifica de acuerdo al peso corporal al nacer y la SDG en forma combinada según percentiles de crecimiento al nacer:

- Hipotrófico (Bajo peso): Cuando el peso se encuentra debajo del percentil 10, de acuerdo al peso correspondiente de la edad de gestación.

- Eutrófico (Peso adecuado): Peso corporal entre el percentil 10 y 90, según la distribución del peso para la edad gestacional.
- Hipertrófico (Peso grande): Peso corporal por encima de percentil 90 , en la gráfica de distribución de peso para la edad⁽⁵⁾.

1.1.2. RECIEN NACIDO PRETÉRMINO.

Actualmente se ha dado gran importancia al prematuro, por su alta incidencia de morbilidad y mortalidad que este representa, en especial aquellos RNPT tardíos (34-36.6 SDG) por las características físicas que suelen parecer de tamaño y peso al del RNT temprano (37-38.6SDG) sin embargo estos prematuros tardíos son inmaduros, tanto fisiológica, metabólica y en su sistema inmunológico⁽⁶⁾. De acuerdo a esta clasificación nos damos cuenta que aumenta el riesgo de infecciones en el neonato ya que su deficiente sistema inmunológico lo predispone a alteraciones de la barrera protectora como lo es desde la piel inmadura para enfermedades oportunistas, inmadurez pulmonar para la adecuada liberación del surfactante y por ende la adecuada perfusión tisular, el deficiente e inmaduro sistema digestivo aunado hoy en día a la ingesta aumentada de fórmulas artificiales y menos lactancia materna predisponiéndolo a riesgo de enterocolitis sin dar menos importancia al mal control prenatal por parte la madre haciendo frente a la alta incidencia de sepsis neonatal temprana hoy en día en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UICIN) como la principal causa de ingresos.

1.1.2. SISTEMA INMUNE DEL NEONATO.

El RN se basa en una inmunidad innata inmadura. Estas deficiencias están relacionadas con la edad del neonato y colocan al prematuro como ya se mencionó en mayor riesgo de desarrollar sepsis. Tienen una respuesta innata subdesarrollada a la infección incluida la disminución de la producción de citoquinas y la reducción

de neutrófilos, así como la función de las células dendríticas, lo cual aumentan el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Así mismo la respuesta inmune innata neonatal a la sepsis, está impulsada por el aumento de expresión de neutrófilos y monocitos. Por otro lado, existe una supresión de la respuesta inmune adaptativa la cual se caracteriza por disminución en los niveles de expresión de células T y B. Los neonatos tienen una respuesta inflamatoria temprana debilitada en comparación con adultos, con mortalidad temprana más común. Ellos son más sensibles a señales inflamatorias producidas de forma temprana frente a los procesos infecciosos debido a la pobre respuesta desencadenando lesiones endoteliales, mal circulación sistémica con potencial riesgo de lesiones a órganos causar la muerte⁽⁶⁾.

El RN tiene mayor riesgo de presentar infecciones, debido a factores genéticos, epigenéticos y ambientales. RNT desencadena una respuesta inflamatoria inmunológica liberando la producción de citoquinas antiinflamatorias y polarizantes como TH1 /Th17, y deterioro de TH1. En especial en el RNPT existe mayor disminución fisiológica de ciertas proteínas transportadoras importantes para mantener al neonato en una armonía saludable, entre ellas la más importante que es la albumina la cual participa en varios procesos claves para la estabilidad del prematuro, así entre mas es la prematurez mas es la disminución de la albúmina, generando problemas para hacer frente a la morbilidad secundaria al proceso de sepsis durante el cual las células innatas el sistema inmune reconoce a los patógenos, a través de los receptores de reconocimiento, como los receptores tipo toll (TLR), los cuales, son estimulados por la presencia e patrones moleculares asociados a patógenos como la pared celular, componentes de la membrana (lipopolisacáridos, peptidoglucano, flagelina) o componentes intracelulares (ARN, ADN). Después de los receptores tipo Toll, se activan las cascadas de señalización intracelular del segundo mensajero, como resultado de citocinas y a activación celular. La producción de citocinas es importante, ya que promueve la diferenciación de los linfocitos CD4 y TH. Otras células con un rol importante en la respuesta contra

infecciones en el neonato, con los neutrófilos y células presentadoras de antígeno. Los neutrófilos son unas células que tienen dentro de su principal función conferir defensa contra infecciones, también la de fagocitar y eliminar bacterias; estos también liberan proteínas y péptidos antimicrobianos como la lactoferrina. El macrófago, otra célula del sistema inmunológico, tiene como función la fagocitosis, pero su papel más importante ésta en la configuración de la adaptación de respuesta inmune a patógenos, a través de citocinas o de las células presentadoras de antígenos en órganos linfoides. Otras células requeridas para la formación de la respuesta inmunitaria específica de antígeno son las células dendríticas. Como ya se mencionó, el neonato tiene un sistema innato inmune inmaduro, debido a las deficiencias en su función de fagocitosis, así como la disminuida actividad bactericida en neutrófilos y macrófagos. Las respuestas de citocinas como linfocitos Th2 o Th17 muestran también una respuesta disminuida. En general el perfil inmunológico del recién nacido es funcionalmente diferente, posiblemente como reflejo de las demandas en el entorno fetal. La respuesta inmune innata es crítica en cada etapa de la vida del ser humano, ya que esta regula su tolerancia, la cual es dada por vacunas o por la memoria al sistema inmune dada por los linfocitos T y B, así como la protección temprana contra patógenos no antigénicos para prevenir infección⁽⁷⁾.

En la actualidad la infección de los RN es un problema de gran importancia de salud pública, con altos índices de morbilidad global anual superior a 1 millón de vidas. De tal manera que la incidencia de infección varía según la edad gestacional y el tiempo de inicio presentándose con mayor severidad en los RNPT o de muy bajo peso al nacer.

1.2. LACTOFERRINA.

En estudios recientes se ha visto el papel que juega la lactoferrina en el sistema inmune del neonato. La lactoferrina, pertenece a la familia de la transferrina, como un grupo de proteínas fijadoras de hierro que se ha encontrado en muchos organismos. Sorensen identificaron por primera vez en el año de 1939 a la lactoferrina en leche bovina como una proteína roja. Posteriormente en el año de 1969 se descubrió que la lactoferrina se encontraba abundante en neutrófilos, recordando que estos son las células más abundantes en el sistema de defensa y enfocándose en el neonato estos glóbulos blancos suelen estar disminuidos en especial en los RNPT, por lo tanto, la lactoferrina en el interior de estos glóbulos juegan el papel más importante como proteína de defensa ante el agente infeccioso. En el 2009 Crichton reporto en su estudio la gran importancia de las enzimas intraceulares, en cuanto a su función en la oxido-reducción basada en estas proteínas. Fue un año después que Chu y cols que publicaron que la mayoría de los organismos vivos necesitamos de hierro para el crecimiento⁽⁸⁾.

En el mismo año Jeffrey y cols en un estudio reiteran la función moduladora natural inmunológica de la lactoferrina, refiriendo que tiene efecto también como bacteriostático y bactericida logrado por la capacidad de unir grandes cantidades de hierro y proporcionar protección contra agentes extraños y metabolitos por medio de la fagocitosis y adherencia celular, así como la liberación de citocinas proinflamatorias lo cual tiene un gran impacto en el desarrollo de la respuesta inmunológica ya que el secuestro de hierro dado por la lactoferrina provoca una reducción del estrés oxidativo inducido por un insulto al organismo, alterando la producción por la activación la cascada de la inflamación y producción específica de citocinas promoviendo la maduración de los Linfocitos T, así como aumenta el tipo de respuesta de hipersensibilidad antigénica⁽⁹⁾.

En el 2012 ochoa y cols. cómo ya se sabe el periodo postnatal es el periodo más crítico del ser humano por el grado de madurez de su sistema inmunológico como gastrointestinal, observando que los neonatos alimentados con leche materna tienen un mejor desarrollo que aquellos que son alimentados con fórmula artificiales⁽¹⁰⁾. Observando que la lactoferrina humana tiene mejor tolerancia y estimula a las células intestinales y aumento de las vellosidades. Además de estimular en el sistema inmunológico la respuesta inmune de linfocitos T de ayuda tipo 1 y 2, además de mejorar la respuesta proinflamatoria, ayudando a la prevención de infecciones, como sepsis neonatal temprana o tardía y enterocolitis necrotizante entre otras. El periodo postnatal es clave en el desarrollo, el tracto gastrointestinal se somete a una adaptación en su estructura y funcional, para la digestión y absorción de nutrientes. “El tracto gastrointestinal es el mayor reservorio de inmunidad y microbios del cuerpo, y la nutrición temprana promueve el crecimiento gastrointestinal, colonización de microbiota. Se destaca la importancia de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped, donde la microbiota estimula la maduración y la especificidad de la mucosa neonatal y sistema inmune sistémico.” Actualmente se generó interés en el estudio de la lactoferrina por sus diversas funciones sobre todo inmunológicas como ya se han descrito antes los múltiples beneficios fisiológicos del neonato ante el grado de madurez en general de los tejidos y órganos en niños con lactancia materna ante mejor desarrollo y protección contra infecciones por bacterias, virus y hongos, prevención de enterocolitis necrotizante, mejor desarrollo cognitivo⁽¹¹⁾. Su estudio se enfocó en RNPT con mayor riesgo de lesiones por estrés oxidativo que conducen a enfermedad como sepsis neonatal, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, encefalopatía del prematuro o leucomalacia periventricular, con factor de riesgo a largo plazo de discapacidad neurológica⁽¹²⁾.

Sharma y cols documentan recientemente en el 2017 un estudio de revisión sistémica por consensos de perinatología, materno fetal entre otros el rol de las funciones describiendo que la lactoferrina es también conocida como lactotransferrina, que consiste en una proteína fijadora de hierro, una glicoproteína con

cadena polipeptídica única de 80 KDA monomérica compuesta por secuencia de 703 aminoácidos que se encuentra en leche materna, lágrimas, líquido cefalorraquídeo, secreciones vaginales o en plasma. Finalmente, la lactoferrina se convierte en lactoferricina, por acción de unas enzimas gástricas llamadas pepsinas. Ambas proteínas: lactoferrina como lactoferricina, tienen acción antimicrobiana, antimicótica y anticancerígena. Recordando cuales son los gérmenes más frecuentes que colonizan y alteran los mecanismos de defensa del recién nacido son: *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Helicobacter Pylori*, *Clostridium difficile*, entre otros, dichas proteínas tienen como principal función de defensa de actividad antibacteriana. Dentro de su función antifúngica se encuentra contra *Candida Albicans* y levaduras. Otra de sus funciones es la de antioxidante, ya que desempeña un papel en la regulación del crecimiento celular y diferenciación de ciertos tejidos como el intestino, hueso y tejido hematopoyético; función vital para el recién nacido de prematuridad extrema⁽⁹⁾.

Paolo Manzoni y cols. en el año del 2009 realizaron un estudio en una unidad de cuidados intensivos en Italia, donde quisieron demostrar la reducción de sepsis neonatal tardía por medio de suplementación con lactoferrina bovina (LB), ya que en la leche materna y sobre todo en calostro es donde se ha visto mayor concentración, infecciones, colonización fúngica, progresión. Otros objetivos en el estudio fue determinar el papel que juega en la reducción de colonización fúngica invasiva, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, hemorragia interventricular, displasia broncopulmonar. El estudio tuvo una duración de un año, donde se incluyeron neonatos de muy bajo peso al nacer entre 3 y 11 días de vida, excluyendo neonatos a los cuales se haya administrado antigénicos. Fue un estudio doble ciego, donde a un grupo de neonatos administraron solo LB, a un segundo grupo lactoferrina bovina con lactobacillus Rhamnosus (LB más LR) y a otro grupo de neonatos solo administraron placebo. En cuanto a los resultados la incidencia de sepsis neonatal tardía fue menor en los grupos que se administró LB (5.9%) y LB

más LR (4.6%), comparado con el grupo control donde la incidencia fue de (17.3%). Con un intervalo de confianza de 95%⁽¹³⁾.

1.2.1. CONCENTRACIÓN DE LACTOFERRINA EN DIFERENTES FLUIDOS CORPORALES.

En la misma revisión de Jeffrey del 2009 así como otros estudios se ha publicado del efecto de la suplementación con lactoferrina para la prevención de infecciones neonatales; para ello se ha venido estudiando el nivel de concentración de lactoferrina como punto de cohorte en la leche materna humana y los factores que pueden afectarla. La concentración que se han encontrado más alta se han observado en el calostro humano y disminuye con los días de post parto conforme va madurando la leche alrededor de los primeros 5 a 7 días. Así mismo clasificando la concentración de la lactoferrina se observó que la leche humana temprana (primeros 28 días del nacimiento) presenta en 5gr/L, en comparación con la leche madura, donde la concentración es de 2 gr/dl. En la etapa de calostro esa concentración tiene un pico de 7 gr/dl, posteriormente disminuye. En otro estudio que se publica en el 2017 por Villavicencio y cols. reporta que esta concentración puede estar afectada por otros factores de los más importante es la prematurez; entre menor edad gestacional mayor la concentración de la misma en comparación con los RNT⁽¹⁴⁾. Enfatizando en los neonatos de mayor riesgo de morbilidades (RNPT tardíos), llama la atención que posterior al nacimiento sus niveles de concentración de lactoferrina de ser alta en los primeros días de vida suele disminuir importantemente como si se clasificara en prematuro temprano así mismo es la relación de la predisposición para desencadenar sepsis neonatal concluyendo según estos estudios que la lactoferrina pudiera ser un indicador de sepsis neonatal temprana y/o tardía⁽¹⁵⁾.

1.2.2. LACTOFERRINA COMO MARCADOR DE SEPSIS NEONATAL.

Lidia Decembrino y cols realizaron un estudio en el 2016 y publicaron en el mismo año, consistió en la medición de niveles en plasma de lactoferrina en neonatos prematuros mayores de 72 horas de vida comparado con los RN que presentaron clínica de sepsis, cabe mencionar que a pesar de ser un estudio con un muestra pequeña reportan significantes resultados: Encontraron que los niveles séricos de lactoferrina son significativamente bajos en 4 de los neonatos incluidos (26.7%) y confirmaron sepsis en 11 (73.3%) con clínica de sepsis. Con IC de: 0.63–0.99. El límite óptimo de corte para lactoferrina fue <1.2 Ig/ml con una sensibilidad del 100% y especificidad de 81.8%⁽¹⁵⁾.

Otra de las patologías presentadas en este grupo de edad, donde también tiene efecto benéfico la lactoferrina, es la enterocolitis necrotizante, que como sabemos la prematuridad es un factor de riesgo para desarrollarse por la inmadurez del sistema gastrointestinal además de la presencia de bacterias e inflamación del mismo, contribuye al desarrollo de esta patología, hasta llegar incluso a choque séptico y muerte y se ha visto que la administración de lactoferrina vía oral de forma profiláctica junto con lactobacillus, reduce su incidencia⁽¹²⁾.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA.

A nivel mundial, en el año de 2016, el 46% de todas las muertes de niños menores de 5 años se produjeron en el período neonatal. 2,6 millones de niños murieron en el primer mes de vida, aproximadamente 7 000 muertes de recién nacidos por día. Un 75% de las muertes en los neonatos ocurren durante la primera semana de vida. Dentro de las causas de muerte neonatal se encuentran los nacimientos prematuros y con bajo peso al nacer, asfixia, traumatismo obstétrico e infecciones, donde se incluye sepsis, neumonía y neuroinfecciones. Estas causas representan el 80% del tipo de muerte en este grupo etario⁽¹⁶⁾.

De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía, en el censo de las principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupo de edad y sexo del fallecido, en los Estados Unidos Mexicanos, en el año 2016; se reportaron un total de 24, 730 muertes en menores de un año, de las cuales 12 641 fueron por ciertas afecciones ocasionadas en el período perinatal y 5263 por trastornos respiratorios en el recién nacido⁽¹⁷⁾.

1.4. SEPSIS NEONATAL.

1.4.1 GENERALIDADES.

Actualmente se utiliza las definiciones derivadas de los consensos de pacientes pediátricos y adultos, donde se estipula que debe estar presente datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como un requisito previo para cumplir con los criterios para la sepsis. SIRS requiere de los siguientes parámetros: Recuento anormal de glóbulos blancos (leucocitosis o leucopenia, o más > 10% de neutrófilos inmaduros, temperatura central anormal (> 38.5 ° o <36 ° C); más taquicardia o bradicardia, taquipnea o bradipnea. Con un foco infeccioso sospechado o comprobado⁽¹⁸⁾.

Ganatra define que la sepsis neonatal con bacteremia es aquella acompañada de compromiso hemodinámico y respuesta sistémica de infección. Como ya se mencionó, sepsis es la principal causa de mortalidad en el neonato, los signos clínicos que se presentan no son específicos: letargo o irritabilidad, intolerancia a la vía oral, vómitos, ictericia, problemas respiratorios, apnea, fiebre o hipotermia e incluso distermia⁽¹⁹⁾.

La sepsis neonatal es una infección sistémica que ocurre en los RN. La cual se clasifica de acuerdo a su inicio en: sepsis neonatal temprana (SNTe), que ocurre menor a las 72 horas de vida. La sepsis neonatal tardía (SNTa) inicia de los 3 a 7 días de vida⁽²⁰⁾.

1.4.2. FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL.

La SNTe se debe a vía de transmisión transplacentaria, ascendente o intraparto. En la SNTa es por transmisión horizontal, dada en el hogar, comunidad o en el hospital, después del 3er día de vida⁽²¹⁾.

Dentro de los factores de riesgo para SNTe se encuentra: factores maternos como dieta con alimentos contaminados (*Listeria Monocytogenes*), procedimientos durante el embarazo; como cerclaje o amniocentesis, que interrumpen la cavidad amniótica. Durante el trabajo hay factores de riesgo como la ruptura prolongada de membranas (ruptura de membranas mayor a 18 horas), fiebre, colonización vaginal por *estreptococos* del grupo B y bacteriuria, corioamnioitis. Un control prenatal inadecuado, mal nutrición materna, abuso de sustancias tóxicas en el embarazo y la etnia también están involucrados como riesgo. La prematuridad, bajo peso al nacer, anomalías congénitas, parto instrumentado, test de APGAR con puntaje bajo, sexo masculino son factores más frecuentes que condicionan al neonato a presentar SNTe por el sistema inmune neonatal disminuido o inmaduro ya que hay disminución de IgG materna entre otras. La función de barrera de piel y mucosa están disminuidas. Otro factor son los procedimientos Invasivos por vía intravenosa o intubación⁽²⁰⁾.

1.4.3. INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL.

Wynn en el 2016 publico un estudio sobre la incidencia de sepsis en los EU refiriendo que el grupo más vulnerable son los nacidos prematuros, los que experimentan la mayor incidencia y mortalidad entre todos los grupos de edad. El 36% de los RN antes de las 28 semanas de gestación presentaron al menos un episodio de infección del torrente sanguíneo durante su hospitalización con hasta el 50% de mortalidad asociada. Comparado con el neonato de término, la sepsis en prematuros es hasta 1000 veces más común lo cual se asocia con mayores tasas de mortalidad y discapacidad del neurodesarrollo a lo largo de la vida. Se estima que el 11% de los 135 millones de nacimientos ocurridos en todo el mundo antes de las 37 semanas de gestación han aumentado de forma considerable, especialmente en países desarrollados⁽¹⁸⁾. La sepsis es un problema particular en RN de bajo peso al nacer (peso al nacer <1500 g); La SNTe ocurre en aproximadamente en 1,5% y la SNTa en aproximadamente el 21% de los niños con muy bajo peso al nacer. En México, la sepsis bacteriana del RN es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida⁽²²⁾

La sepsis neonatal es la primera causa de hospitalización en nuestro nosocomio, y segunda causa de mortalidad seguida de la prematuridad. En el año 2017, ingresaron 281 RN, de los cuales 121 fueron casos de RN con sepsis neonatal, es decir, 43% de los ingresos de ese año.

1.4.4. ETIOLOGIA DE SEPSIS NEONATAL.

La sepsis neonatal es causada por diferentes microorganismos, ya sean bacterias, virus u hongos (principalmente levaduras). Las bacterias más comunes asociadas a SNTe: *Streptococcus Agalactiae* y la *Escherichia Coli*, otras bacterias que la causan y que son adquirida por via transparentaria es la *Listeria Monocytogenes*,

Haemophilus Influenza y bacilos gram negativos. De los hongos la más común asociada en la *Candida spp*⁽²³⁾.

Las bacterias que causan SNTa, son las mismas de sepsis temprana más otra etiología en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos neonatales son los estafilococos coagulasa negativa. Se encuentra asociación con *Staphylococcus Aureus* y RN con acceso vascular (catéteres). Otros agentes causantes: de sepsis de inicio tardío son *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoea*, *Enterococcus fecalis*. Como agentes etiológicos de la comunidad son *Streptococcus Pneumoniae*⁽²³⁾.

Dentro de la etiología viral, los virus más comunes son el herpes virus y enterovirus, de afectación para sepsis tardía. Las infecciones asociadas a virus de herpes tienen mayor morbimortalidad así como por enterovirus que suelen asociarse a meningoencefalitis, miocarditis y hepatitis. Los hongos, están implicados en infecciones sistémicas adquiridas en hospitalizaciones prolongadas, sobre todo en prematuros. Siendo la *Candida spp* la tercera causa más común de sepsis neonatal en RN de bajo peso al nacer (menor a 1500gr)⁽²⁴⁾.

1.4.5. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL.

El diagnóstico clínico de sepsis neonatal, es complicado debido a que los signos de sepsis son inespecíficos. Aunque un examen físico sea normal, no es garantía de que la sepsis no esté presente, ya que hay bacteriemias en ausencia de signos clínicos. (23) se confirma por exámenes de laboratorio mediante cultivos donde se aísla el agente causal en sitios estériles como sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido pleural, líquido sinovial, líquido peritoneal. Un método diagnóstico muy

utilizado son los glóbulos blancos, recuento de neutrófilos absolutos e inmaduros y relación de bandas neutrófilos (proporción mayor de 0.2 sugiere infección bacteriana). Otros métodos diagnósticos son la proteína C reactiva, procalcitonina, marcadores como líquido amniótico, citocinas como interlucina 6, 8 y factor de necrosis tumoral alfa, marcadores de superficie celular⁽²⁴⁾.

1.4.5. TRATAMIENTO.

En cuanto al tratamiento la opción más común de antibiótico es la combinación de una bencilpenicilinan dirigido a germen gram + y un aminoglucósido para germen gram -; esquema en paciente con SNTe. En los casos de SNTa hay diferentes esquemas ya que el agente etiológico es diferente, dentro de los antibióticos a utilizar se encuentran las cefalosporinas de tercera generación o meropenem, más un aminoglucósido o vancomicina. La duración va encaminada al tipo y gravedad de infección, en el caso de que el RN solamente presente sepsis y una infección no grave la duración del antibiótico es de 10 a 14 días, en caso de padecer una neuroinfección, como meningitis el esquema antibiótico se extenderá a 21 días⁽²³⁾.

CAPÍTULO 2. PLANTAMIENTO DEL PROLEMA

¿Cuáles son los niveles plasmáticos de lactoferrina en neonatos con y sin manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana en el Hospital Civil de Culiacán?

CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal es una patología que se presenta con frecuencia del 11% de por 135 millones de RN antes de las 37 semanas de gestación en los Estados Unidos, con una incidencia de 1 a 2 por cada 1000 RN, así como de 2.2 a 9.8 por cada 1000 RN en países en vías de desarrollo. En el Hospital Civil de Culiacán en el año 2017 se ingresaron al servicio de neonatología 281 RN, de los cuales 121 fueron casos de RN con sepsis neonatal, es decir, 43% de los ingresos de ese año. La importancia de esta patología y su manejo es su alta mortalidad, con una frecuencia de 30-50%. En México representa la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida. En un UCIN es una de los principales motivos de ingreso hospitalario; el tratamiento consiste en antibióticos dirigidos contra los microorganismos que la provocan, cubriendo gérmenes Gram positivos y Gram negativos, con bencipenicilina y aminoglucósidos, respectivamente. En época reciente se ha estudiado el papel de lactoferrina, una proteína fijadora de hierro, presente en diversos fluidos corporales, la cual tiene gran importancia en el sistema inmunológico, encontrándose dentro de los neutrófilos, con función moduladora natural inmunológica, con efecto bacteriostático y bactericida, así como proporcionar protección contra agentes extraños y metabolitos por medio de la fagocitosis y adherencia celular, así como la liberación de citocinas proinflamatorias.

Existen estudios y revisiones sistemáticas donde se administra la lactoferrina vía oral a neonatos de bajo peso al nacer como profilaxis de enterocolitis necrotizante, así como se observa disminución de la presentación de sepsis neonatal tardía. Sin embargo, existen pocos estudios sobre niveles plasmáticos de lactoferrina en neonatos para sospecha o sepsis neonatal confirmada; y no hay estudios donde se comparé los niveles plasmáticos de lactoferrina en el RN con y sin manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana.

En el Hospital Civil de Culiacán el motivo de ingreso más frecuente en el área de neonatología es sepsis neonatal temprana, por lo que se realizará un estudio de medición de lactoferrina para conocer cuál es su valor normal y rango como marcador de sepsis neonatal en nuestro medio, ya que, al tener más conocimiento sobre esta proteína, se espera en estudios posteriores implementarla como profilaxis de diversas patologías incluyendo sepsis neonatal.

Por lo que será benéfico para los recién nacidos del Hospital Civil de Culiacán, y en corto y mediano plazo este conocimiento se expandirá y difundirá. Por lo que es importante y grato llevar a cabo este proyecto, en el cual tendremos beneficios para los recién nacidos, sin poner en riesgo su salud.

CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS

En los recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana los niveles plasmáticos de lactoferrina serán menores comparados con los recién nacidos sanos.

CAPÍTULO 5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar los niveles plasmáticos de lactoferrina en los recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana con los recién nacidos sanos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir nivel de lactoferrina plasmática en recién nacidos sanos y con sospecha de sepsis neonatal temprana.
- Comparar nivel plasmático de lactoferrina en recién nacidos con y sin manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana.
- Determinar el punto de corte de los niveles de lactoferrina plasmática, mediante una curva ROC para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
- Comparar los niveles plasmáticos de lactoferrina en neonatos según la edad de acuerdo a las semanas de gestación.
- Correlacionar los factores de riesgo prenatales que afectan a los niveles plasmáticos de lactoferrina en recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana.

CAPÍTULO 6. MATERIAL Y METODOS

A). - DISEÑO DE ESTUDIO.

Encuesta transversal. Estudio observacional, comparativo.

B). - UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Fueron incluidos todos los neonatos que presentaron manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana, en el servicio de neonatología del Hospital Civil de Culiacán, así como cumplieron con los criterios de inclusión. Se comparó con un grupo de neonatos sanos del mismo hospital los cuales no presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica que nacieron y cumplieron con criterios de inclusión.

C). - LUGAR DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Civil de Culiacán, en el servicio de neonatología el cual incluye áreas de unidad de cuidados intensivos neonatales, terapia intermedia neonatal, transición neonatal, alojamiento conjunto.

D). - PERIODO DE TIEMPO DE REALIZACIÓN.

Enero a diciembre del 2019.

E).- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacido menor a 7 días de vida.

- Recién nacido de 25 a 41 semanas de edad gestacional.
- Neonato de cualquier género (femenino, masculino).
- Recién nacido que presento alguna manifestación clínica de sospecha de sepsis neonatal temprana: Fiebre (Temperatura mayor a 38°C), hipotermia (temperatura menor a 36.5°C), leucocitosis o leucopenia, polipnea o bradipnea, taquicardia o bradicardia.
- Recién nacido que presento signos o síntomas de infección: Vómito, ictericia.
- Recién nacido que se encuentre en cualquier área del servicio neonatología al momento de presentar alguna manifestación clínica de sepsis neonatal temprana.
- Recién nacido que no presento datos de respuesta inflamatoria sistémica y nazca en Hospital Civil de Culiacán.

F). - CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Que el paciente haya nacido en otra institución y se haya trasladado a Hospital Civil de Culiacán.

G). - CRITERIO DE ELIMINACIÓN

- Recién nacido que haya presentado resultado dudoso en los niveles plasmáticos de lactoferrina.

H). - ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Una vez recolectados los datos se procedió al vaciamiento de los mismos en una base de datos del paquete estadístico IBM SPSS versión 22.0 para su organización, codificación y análisis estadístico. Se evaluó la distribución de las variables

continuas con la prueba de Kolmogorov Smirnov e Histograma y si presento distribución normal se utilizaron medias y desviación estándar ($DE / \pm$) o mediana y rango intercuartílico [RIC (25-75)]. Para comparaciones de variables continuas con distribución normal, T de student para muestras independientes o U de Mann Whitney. Para comparaciones en más de 2 grupos ANOVA o prueba de Kruskal Wallis. Para la comparación de variables nominales prueba Ji cuadrada. Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (curva ROC). Valores absolutos y porcentajes, se considerará un p valor <0.05 como estadísticamente significativo.

I). - TAMAÑO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO.

Una muestra de $n=65$ de grupo positivo (sepsis), $n=65$ del grupo negativo (sanos), tienen un IC 95% para estimar el área bajo la curva ROC (AUC) con una precisión de 0.10. Se supone una AUC de 0.74, se usó una prueba z bilateral. Se suponen grupos con la misma desviación estándar.

J). - ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

Obtención de muestras

Las muestras se tomaron por punción o catéter umbilical por el personal de enfermería a los pacientes neonatos que se encontraron en el Servicio de Neonatología del Hospital Civil de Culiacán y presentaron alguna manifestación clínica de sepsis neonatal temprana como; (temperatura mayor a 38°C), hipotermia (temperatura menor a 36°C), taquicardia, bradicardia, polipnea o bradipnea (de acuerdo a percentiles para la edad), leucopenia o leucocitosis (valores de acuerdo a la edad), ictericia o vómito, se tomó una muestra de sangre en las primeras 10 horas de vida, en tubo microtainer con coagulante (1 ml), además se contó con un grupo control que se encontraba en el área de alojamiento conjunto, a los cuales se les tomo una muestra de sangre realizando mismo procedimiento antes de las 10 horas de vida. La muestra se centrifugo en la centrífuga marca Kitlab modelo Ck-

8V, speed 3000 rpm en el laboratorio del Hospital Civil de Culiacán, posteriormente se almacenó a una temperatura de -20°C, hasta su procesamiento. Las muestras se transportaron al Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública (CIASaP) de la Universidad Autónoma de Sinaloa, en donde se cuantificó la lactoferrina por medio el kit comercial: Bovine Lactoferrin ELISA Quantitation Set (Cat. No. E11-126) proporcionados por Bethyl Laboratories.

Ensayo inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)

Esta técnica se llevó a cabo utilizando el Kit comercial Bovine Lactoferrin ELISA Quantitation Set (Cat. No. E11-126) proporcionados por Bethyl Laboratories fabricado en Montgomery, TX. USA. Este kit se basa en un inmunoensayo en el cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, que en nuestro caso está dirigido a proteína lactoferrina en muestras de plasma. Los pasos seguidos para esta técnica fueron los siguientes: se utilizó placas de 96 posos al cual se le añadió 100 µl de anticuerpo de recubrimiento diluido a cada pocillo, el fabricante recomienda que cada estándar o muestra se debe realizar por duplicado, lo siguiente es incubar a temperatura ambiente de (20-25°C) durante 1 hora, después se lava la placa 5 veces con 200 µl de solución de lavado con, se añade 200 µl de solución de bloqueo a cada pocillo e incubar durante 30 minutos, lavar placa con 200 µl de solución de lavado, añadir 100 µl de los respectivos estándares y muestras a los pocillos, incubar a temperatura ambiente durante 1 hora, se lava la placa con 200 µl de solución de lavado, se añade 100 µl de anticuerpo diluido de detección de HRP a cada pocillo se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora, se lava con 200 µl de solución de lavado, añadimos 100 µl de solución de sustrato TMB a cada pocillo dejando la placa en la oscuridad total a temperatura ambiente durante 15 minutos, después detener la reacción añadiendo 100 µl de solución de paro a cada pocillo y medir la absorbancia en un lector de placas con un filtro de 450 nm.

Preparación de estándares

Este es un procedimiento que se realiza con soluciones conocida del fabricante para demostrar que los reactivos se encuentran en una condición adecuada para usarse, la técnica nos menciona que preparemos 8 tubos en el que cada uno forma un punto en una curva:

Estándar	ng/ml	RC10-126-7 (1 mg/ml Lactoferrina)	Dilución Simple
1	500	5 µl	10 ml
2	250	500 µl para estandar 1	500 µl
3	125	500 µl para estándar 2	500 µl
4	62.5	500 µl para estándar 3	500 µl
5	31.25	500 µl para estándar 4	500 µl
6	15.625	500 µl para estándar 5	500 µl
7	7.8	500 µl para estándar 6	500 µl
8	0	Blanco	500 µl

Análisis de datos:

Una vez recolectados los datos se procederá al vaciamiento de los mismos en la base de datos SPSS V22 para su organización, codificación y análisis estadístico.

L). - VARIABLES DE ESTUDIO, CON SU DEFINICIÓN OPERACIONAL Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

Variable	Definición conceptual	Indicador donde se tomó la información del dato	Tipo de variable por naturaleza	Unidad de medida o categoría
Sexo	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer.	Caracteres sexuales.	Cualitativa nominal.	Masculino. Femenino.
Edad gestacional	Periodo comprendido entre la concepción y nacimiento de neonato.	Test de valoración de edad gestacional Capurro o Ballard.	Cuantitativa nominal.	Semanas de gestación.
Peso al nacimiento	Peso del bebé inmediatamente después al nacimiento.	Expediente clínico.	Cuantitativa continua.	Gramos.

APGAR 1 minuto	Test que se realiza en el bebé al minuto de vida, para valorar su estado de salud general.	Expediente clínico.	Cuantitativa continua.	Puntaje 0 a 10. 7-10: Buenas condiciones. 4-6: Malas condiciones. <3: Emergencia.
APGAR 5 minutos	Test que se realiza en el bebé a los 5 minutos de vida, para valorar su estado de salud general.	Expediente clínico.	Cuantitativa continua.	Puntaje 0 a 10. 7-10: Buenas condiciones. 4-6: Malas condiciones. <3: Emergencia.
Edad materna	Edad cronológica de años cumplidos por la madre, en el momento del embarazo.	Expediente clínico.	Cualitativa Continua.	< 19 años. 20-34 años. <35 años.
Control prenatal	Acciones o procedimientos, sistemáticos o periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que podrían ocasionar morbilidad materno-fetal.	Expediente clínico.	Cuantitativa nominal.	-Citas de control prenatal. -Ingesta de hematócritos. -Realización de ultrasonido obstétrico.
Paridad	Número total de embarazos que ha tenido una mujer.	Expediente clínico.	Cuantitativa Discreta.	Primigesta. Multigesta.
Vía de nacimiento	Expulsión o extracción completa del bebé de la madre.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal	Parto. Cesárea.
Ruptura prematura de membranas	Ruptura de saco amniótico antes de iniciar el trabajo de parto.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Si. No.
Infecciones perinatales.	Infecciones de la madre que transmite al feto.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Si. No.
Uso de esteroides	Esteroides como inductor de madurez pulmonar.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Si. No.
Enfermedad hipertensiva en el embarazo.	Cifras tensionales por encima de 140/90 mmHg, después de la semana 20 de gestación, en paciente previamente normotensa	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Si. No.
Diabetes gestacional	Diabetes que se desarrolla solo en el embarazo.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Si. No
Lactoferrina	Grupo de proteína fijadora de hierro,	Nivel sérico en neonatos.	Cuantitativa Continua.	ng/ml

	presente en fluidos corporales.			
Desprendimiento de placenta normoinsera	Separación parcial o total de una placenta no previa de la decidua uterina, ocurriendo esto antes de la expulsión fetal.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si. No.
Hipoxia neonatal	Agresión producida al feto o al recién nacido por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si. No.
Antibióticos	Molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias.	Expediente clínico	Cualitativa nominal	Si. No.
Sepsis	Complicación en el organismo que produce una respuesta inmunitaria desbalanceada y anómala, frente a una infección.	Expediente clínico	Cuantitativa	Si No
Sepsis neonatal	Situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida	Expediente clínico	Cualitativa nominal	Si. No.
Hospitalización	Ingreso de una persona enferma o herida en un hospital para su examen, diagnóstico y tratamiento.	Expediente clínico	Cualitativa nominal	Si. No.
Leucocitos	Glóbulos blancos, células incoloras que se encuentran linfa y en la sangre. Ejecutoras de respuesta inmunitaria.	Expediente clínico	Cuantitativa continua	/mm3.

Neutrófilos	Son leucocitos de tipo granulocito, denominados polimorfonucleares. En infecciones bacterianas se une a sitio de inflamación	Expediente clínico	Cuantitativa continua	%
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, llamados trombocitos, con papel en hemostasia y factores de crecimiento	Expediente clínico	Cuantitativa continua	/Mm3.
Procalcitonina	Polipéptido de 116 aminoácidos. Biomarcador sensible a infecciones graves.	Expediente clínico	Cuantitativa continua	Ng/dl
Proteína C reactiva	Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a inflamación o infección.	Expediente clínico	Cuantitativa continua	Mg/L

CAPÍTULO 7. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se sometió a evaluación y aprobación por parte del Comité de Investigación y por el comité de ética del Centro de Investigación y Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán para la aprobación y firma del consentimiento informado. Con número de registro 287 del comité de investigación y número de registro 023 por comité de bioética. Para salvaguardar la dignidad, derecho y seguridad de los involucrados.

La investigación corresponde a una investigación con riesgo mínimo para el paciente, según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos). Cumpliendo las pautas éticas para investigación biomédica en seres humanos del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS), pauta 17: Investigación con niños y adolescentes.

Mediante este estudio se pretende obtener la mejor evidencia sobre la cuantificación de niveles plasmáticos de lactoferrina en recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana, del Hospital Civil de Culiacán.

Se trata de una población vulnerable, ya que son pacientes recién nacidos, por lo que la investigación tuvo un riesgo mínimo, se dio a conocer la información a los padres, mismos que dieron su consentimiento para incluir a sus hijos(a) en la investigación, la cual aportó diversos beneficios y nuevo conocimiento en este grupo de pacientes. En el estudio hubo dos grupos de pacientes: Los recién nacidos con manifestación clínica de sepsis neonatal temprana, como fiebre (temperatura mayor a 38°C), hipotermia (temperatura menor a 36°C), bradicardia, taquicardia, polipnea, bradipnea (según percentiles para la edad), así como leucopenia o leucocitosis, ictericia o vómito. Y el grupo de pacientes sanos, que son los recién nacidos de alojamiento conjunto. Se les tomó muestra por punción o catéter umbilical, con previa asepsia y antisepsia. No se atribuyó riesgo al recién nacido ya que la muestra de 1 ml no altera lo que es la hemoglobina o hematocrito del paciente (provocando anemia neonatal). Así como por la técnica que se utiliza de asepsia y antisepsia, se

previene infección. Se realizó la toma de muestra por personal de salud especialista en el neonato, en una sola toma de muestra, con la finalidad de ocasionar mínimo dolor.

La razón por la que se aborda la sepsis neonatal temprana es por es una enfermedad muy frecuente en el recién nacido, la cual aún presenta mortalidad de hasta 30-50%, en estudios nuevos se ha logrado estudiar a la lactoferrina como una proteína protectora en el sistema inmune, así como hay diversos estudios donde se observa incluso su papel como profilaxis y coadyuvante en el tratamiento de dicha patología.

Se obtuvieron los datos del expediente clínico, el acceso a ellos fue únicamente por parte del investigador. Se asignó un ID con número a cada paciente y se utilizó para el análisis estadístico. Se declaró no tener conflictos de interés, ya que fue una investigación en conjunto de Hospital Civil de Culiacán, donde se realizó una parte del proceso, y quien de forma gratuita dio el grupo sanguíneo a los recién nacidos de grupo control. Por otra parte, el Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública (de la Universidad Autónoma de Sinaloa), proporcionó los reactivos para medición de lactoferrina plasmática y terminó con el proceso de las muestras, por lo que no tuvo ningún costo para los participantes.

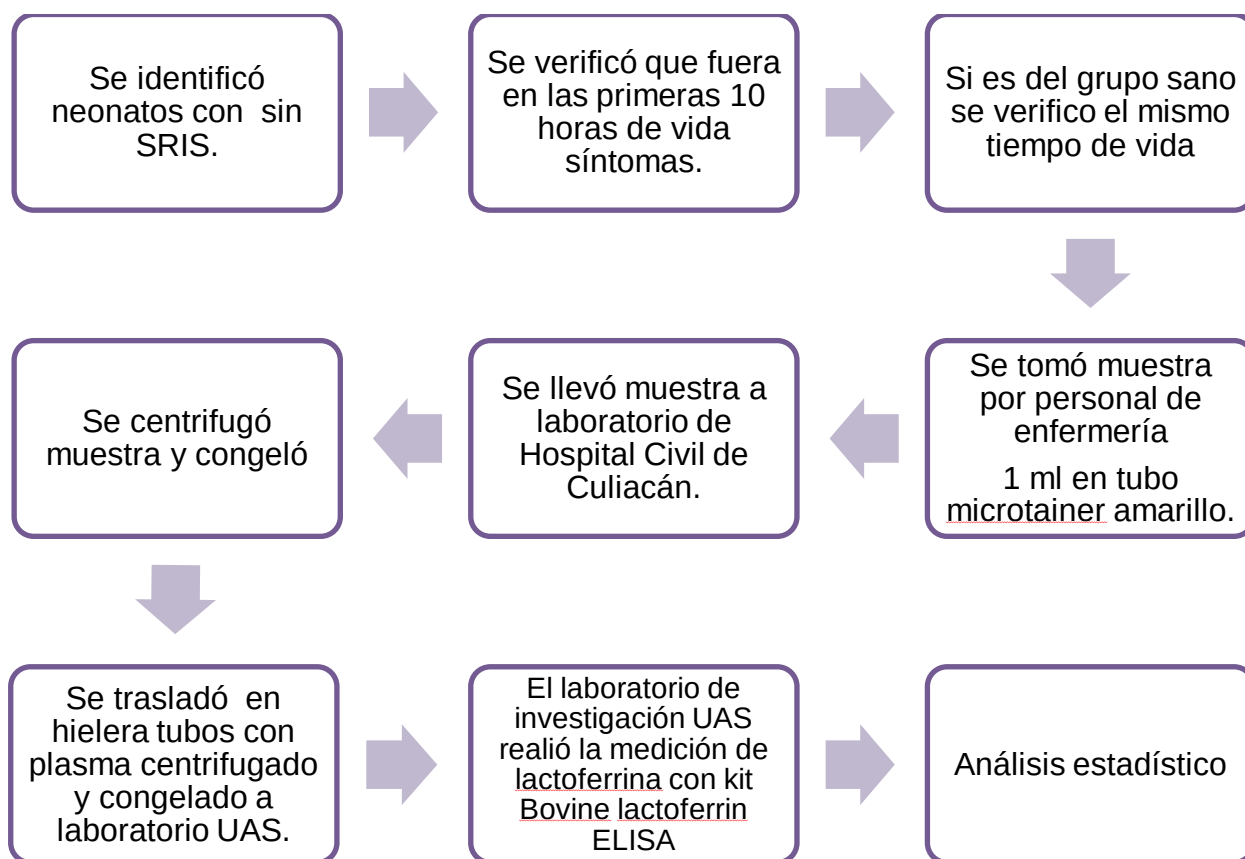
Anexo 1. Flujograma.

Anexo 2. Consentimiento informado.

CAPÍTULO 8. RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS.

Se involucró en el desarrollo del presente protocolo a médico residente de neonatología de Hospital Civil de Culiacán, apoyo por parte de personal de enfermería a recolección de muestras. Químicos de Hospital Civil de Culiacán para centrifugar muestras. Además el mismo hospital proporcionó el grupo sanguíneo a los recién nacidos del grupo sano, el cual fue gratuito. El laboratorio del centro de investigación aplicada a la salud pública (de la Universidad Autónoma de Sinaloa), proporcionó los kits de lactoferrina y también ahí mismo se llevó a cabo la medición de niveles plasmáticos de lactoferrina, con fin totalmente científico y de investigación. Cabe señalar que los recién nacidos que se incluyeron en el estudio, lo hicieron sin generar ningún tipo de costo para sus padres.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:



CAPÍTULO 9. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 203 recién nacidos, de los cuales 101 fueron con sospecha de sepsis neonatal temprana de la sala de cuidados intensivos neonatales y 102 recién nacidos sanos de alojamiento conjunto. A todos se les tomó una muestra de 1 ml de sangre en tubo microtainer y fue procesado bajo el método ya descrito.

Del grupo de sospecha de sepsis neonatal se eliminaron 12.1%(n=12) por muestra insuficiente y dificultad para procesar, ya que no fue capturada por la técnica. Del grupo de recién nacidos sanos se eliminaron 5.1% (n=5), por mismo motivo. La muestra final de 89.8% (n=89) recién nacidos enfermos y 98.9% (n= 97) sanos.

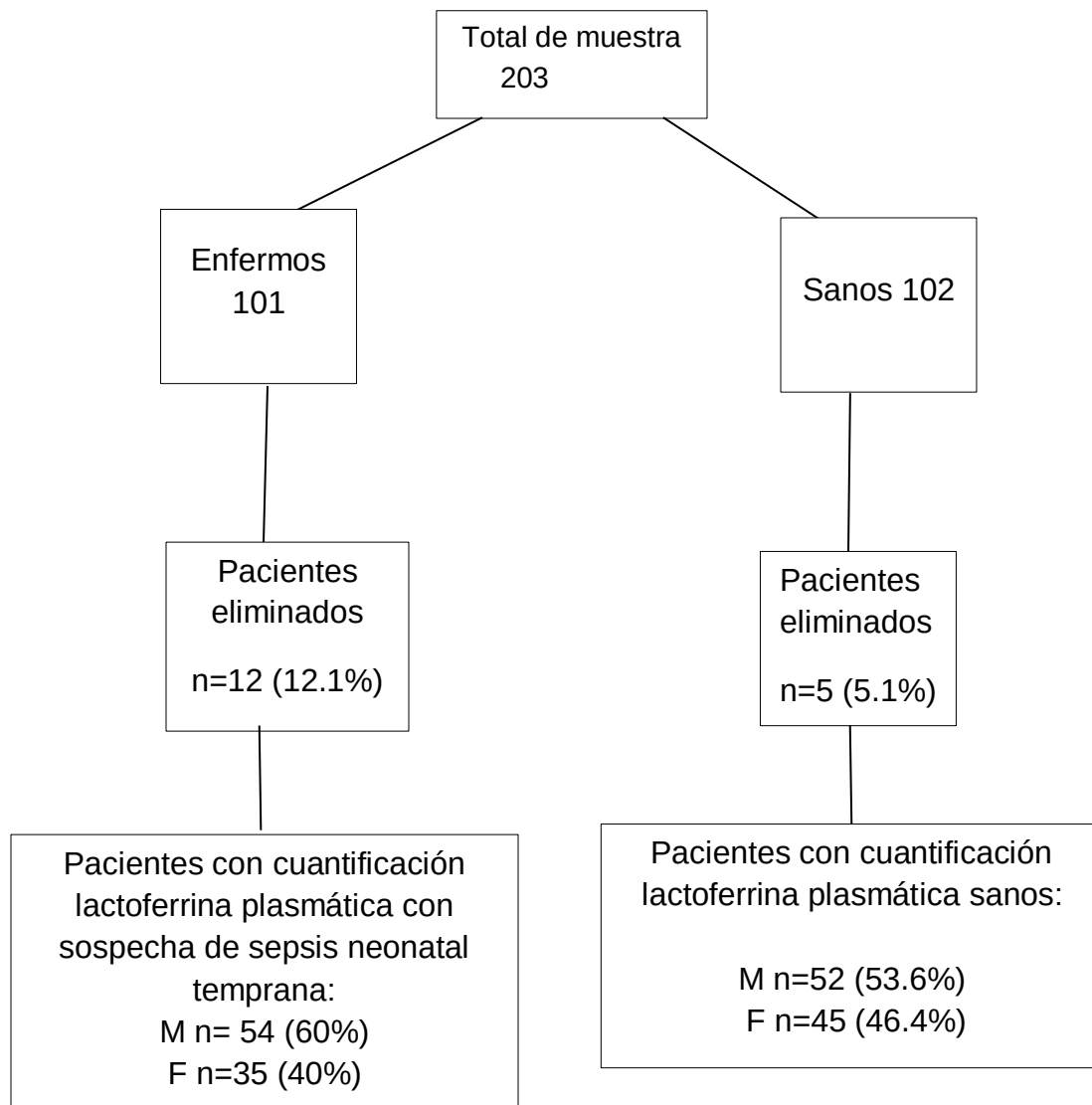
En el cuadro 1 se describe las características de los pacientes estudiados. El sexo masculino fue el más prevalente en los dos grupos. En el grupo con sospecha de sepsis el 60% (n=54), y en el grupo control 53.6% (n=52), sin diferencia estadística significativa p 0.378. Se observó diferencia estadística en las semanas de edad gestacional, en el grupo con sospecha de sepsis el promedio fue 37.12 ± 2.83 , en el grupo control 39.2 ± 1.14 semanas, p 0.000. El peso al nacimiento en el grupo de casos media de $2929 \text{ gr} \pm 761.96$, con una media de $3433 \text{ gr} \pm 457.02$ del grupo de sanos, P estadísticamente significativa p 0.000. La puntuación APGAR al minuto 1, tuvo significancia estadística, con media de 7.99 ± 0.10 en grupo de recién nacidos sanos y de 7.48 ± 1.39 en grupo de recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana, con p 0.000. En el APGAR a los 5 minutos se observó diferencia estadística significativa p 0.032, la media en el grupo de enfermos 8.80 ± 0.914 , con media en grupo control de 9 ± 0.00 . En la edad materna no se observó diferencia estadística p 0.067, edad promedio de $25,68 \pm 7.44$ en grupo de pacientes con sospecha de sepsis neonatal, y media de 23.87 ± 5.95 en grupo de recién nacidos sanos. Se observa en el número de consultas de control prenatal un promedio de 6.87 ± 2.46 en el grupo de controles y un promedio de 6.63 ± 3.22 en grupo de casos, sin significancia estadística p 0.579. El número de gestas no hubo diferencia estadística p 0.518, con promedio de 2.22 ± 1.50 en grupo de sanos y un promedio

de 2.34 ± 1.16 en grupo de enfermos. En la vía de nacimiento tuvo prevalencia la vía cesárea en los dos grupos, con $p = 0.572$, sin significancia estadística, con 53.3% ($n=48$) del grupo de enfermos y 52.6% ($n=51$) en grupo de pacientes sanos.

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana y sanos.

VARIABLE	SANOS	SOSPECHA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA.	P
Sexo n (%)	Masculino 52 (53.6) Femenino 45 (46.4)	Masculino 54 (60) Femenino 35 (40)	0.378
Edad (Media, DS)	39.2 (1.14)	37.12(2.83)	0.000
Peso (Media, DS)	3433 (457.02)	2929(761.96)	0.000
APGAR 1 (Media, DS)	7.99 (0.10)	7.48 (1.39)	0.000
APGAR 5 (Media, DS)	9 (0.00)	8.80 (0.914)	0.032
Edad materna (Media, DS)	23.87 (5.95)	25.68(7.44)	0.67
Número de consultas (Media, DS)	6.87 (2.46)	6.63 (3.22)	0.579
Paridad (Media, DS)	2.22 (1.50)	2.34 (1.16)	0.518
Vía de nacimiento n(%)	Parto 46 (47.4) Cesárea 51 (52.6)	Parto 42 (46.7) Cesárea 48 (53.3)	0.572
Ruptura prematura de membranas (Media, DS)	1.01 (0.22)	0.78 (0.49)	0.000
Infección perinatal (Media, DS)	0.84 (0.37)	0.79 (0.43)	0.437
Enfermedad hipertensiva (Media, DS)	0.03 (0.17)	0.06 (0.23)	0.408
Diabetes gestacional (Media, DS)	0.03 (0.17)	0.18 (0.38)	0.001

Diagrama de flujo 1.



La variable lactoferrina no tuvo una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov ($p=0.000$) e histograma figura 1, por lo tanto, para el análisis estadístico de los datos se utilizó estadística no paramétrica.

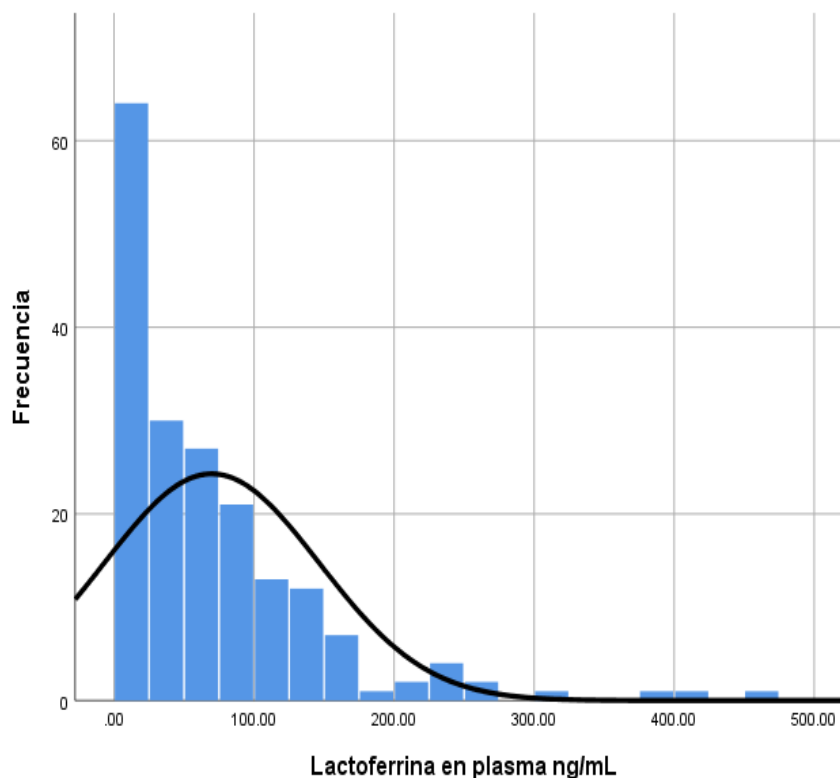


Figura 1. Distribución no normal de lactoferrina.

La mediana de lactoferrina en el grupo de recién nacidos con sospecha de sepsis fue de 23.51 ng/mL, RIC 2.3-55.95 ng/mL y en el grupo de recién nacidos sanos la mediana Lf fue 77.69 ng/mL, RIC 39.30-117.63, con diferencia estadística significativa, $p=0.000$. Figura 2.

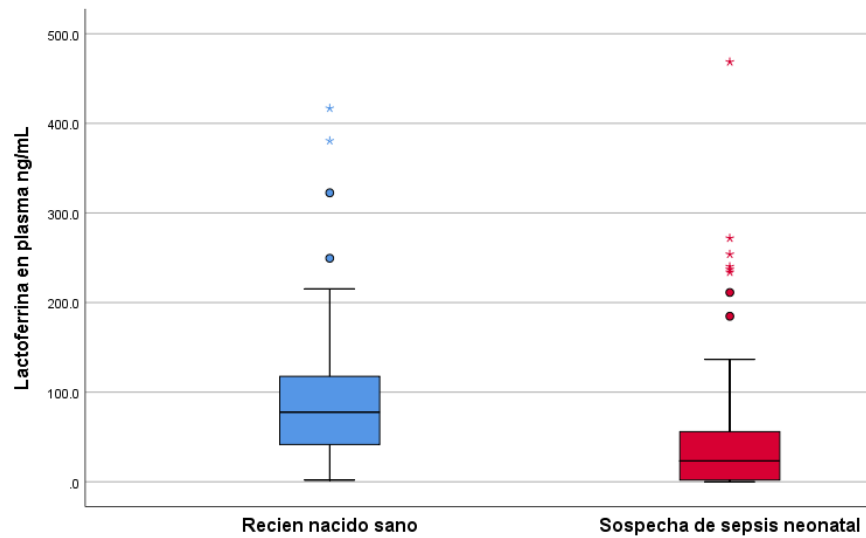


Figura 2. Mediana de lactoferrina en grupo de recién nacidos con sospecha de sepsis y recién nacidos sanos.

El mejor punto de corte para Lf fue de 20,55ng/mL, el área bajo la curva fue 77.8% con IC 95% 67.9-87.6% con diferencia estadística significativa $p < 0.000$. Figura 3.

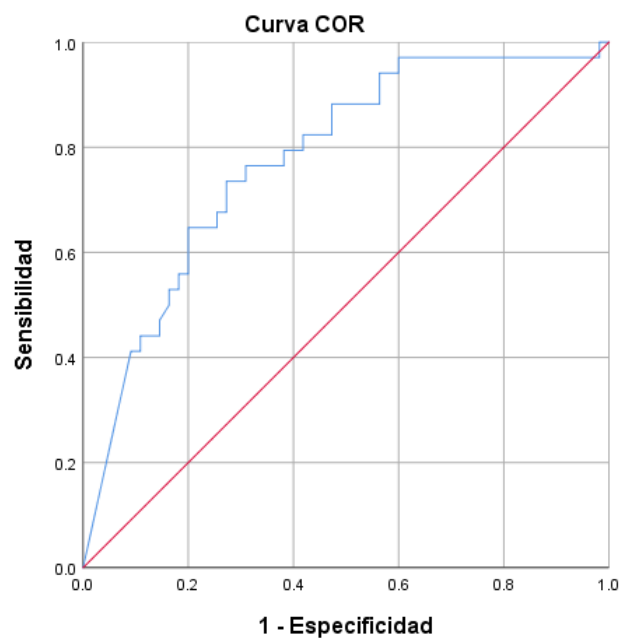


Figura 3. Curva ROC de lactoferrina.

La sensibilidad observada fue 73.5%, IC 95% 58.7-88.35%; especificidad 92.72%, IC 95% 85.86-99.59. Valor predictivo positivo (VPP) 86.20%, IC 95% 73.65-98.75 y valor predictivo negativo (VPN) 85.0%, IC 95% 75.96-94.0. El cociente de probabilidad positivo fue de 10.11, IC 95% 3.8-26.53 y el cociente de probabilidad negativo 0.28, IC 95% 0.161-0.504.

Cuadro 2. Tabla de contingencia de pacientes con y sin sepsis neonatal temprana.

	Recién nacidos con sepsis	Rn sin sepsis.
< 20.5 ng/dl	25	4
>20.5 ng/dl	9	51
	34	55

Cuadro 3. Eficacia de valores menores de 20.5ng/ml de lactoferrina en recién nacido con sepsis neonatal temprana.

Sensibilidad	73.5% IC 95% 58.7-88.35
Especificidad	92.72% IC 95% 85.86-99.59
Valor predictivo positivo	86.20% IC 95% 73.65-98.75
Valor predictivo negativo	85.00% IC 95% 75.96-94.00
Cociente de probabilidad positivo	10.11, IC 95% 3.8-26.53
Cociente de probabilidad negativo	0.28, IC 95% 0.161-0.504

No se observó diferencia estadística en los niveles plasmáticos de Lf en el grupo de recién nacidos con sospecha de sepsis de acuerdo a la edad gestacional, $p= 0.058$. Figura 4. En el cuadro 4 se observa los grupos por semanas de edad gestacional del grupo de enfermos, con número de pacientes, porcentaje y promedio de lactoferrina por grupo.

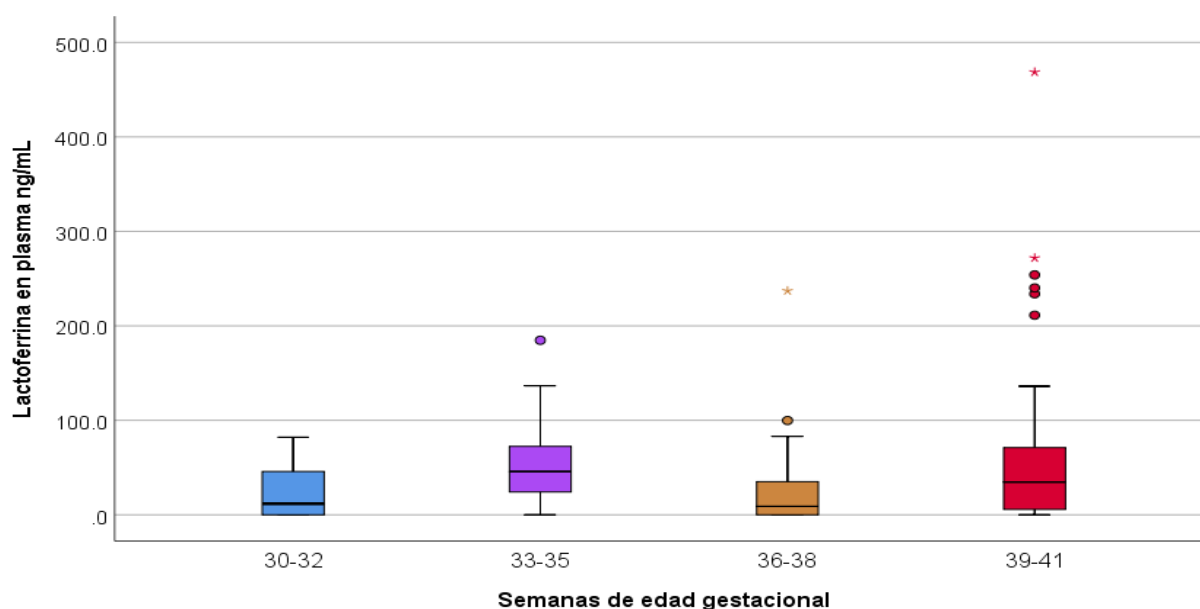


Figura 4. Niveles plasmáticos de lactoferrina por grupos de edad en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana.

Cuadro 4. Grupos por semana de edad gestacional, por número y porcentaje de cada uno. Así como promedio de lactoferrina,

SEMANAS DE GESTACIÓN	N (%)	PROMEDIO LACTOFERRINA
30-32	10 (11.2)	36.05
33-35	15 (16.8)	57.73
36-38	28 (31.4)	36.52
39-41	36 (40.4)	50.86

No se observó diferencia estadística en los niveles de Lf plasmática en el grupo de recién nacidos sanos de acuerdo a la edad gestacional, $p= 0.336$. Figura 5.

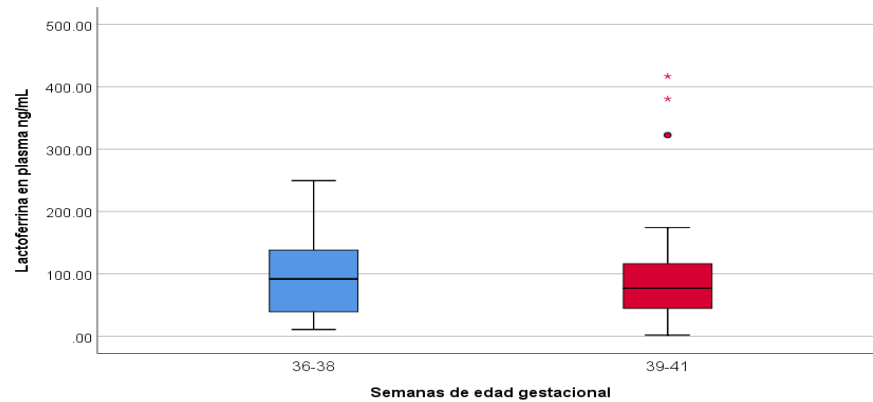


Figura 5. Niveles plasmáticos de lactoferrina por grupos de edad en recién nacidos sanos.

La correlación fue negativa, entre los niveles de procalcitonina y los niveles de lactoferrina, en los recién nacidos del grupo de sospecha de sepsis donde a valores más altos de procalcitonina presentaron niveles plasmáticos más bajos de lactoferrina plasmática. Fue estadísticamente significativa, $p=0.000$. Con Rho de Spearman de 0.46. Figura 6.

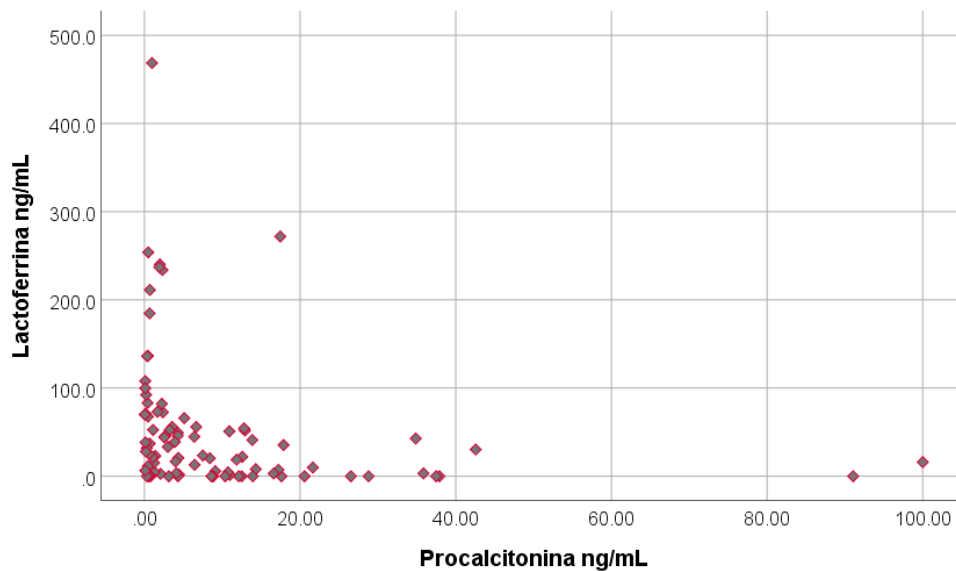


Figura 6. Cociente de correlación de Spearman de los niveles de procalcitonina y lactoferrina plasmática.

No se observó correlación entre los valores absolutos de neutrófilos y los niveles de lactoferrina plasmática en los recién nacidos del grupo de sospecha de sepsis, $p=0.339$. Figura 7. En el cuadro 5 se observa porcentajes, media, desviación estándar, mediana y RIC de leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva, lactoferrina, procalcitonina, del grupo de enfermos el cual se dividió en sospecha de sepsis neonatal temprana y en sepsis confirmada.

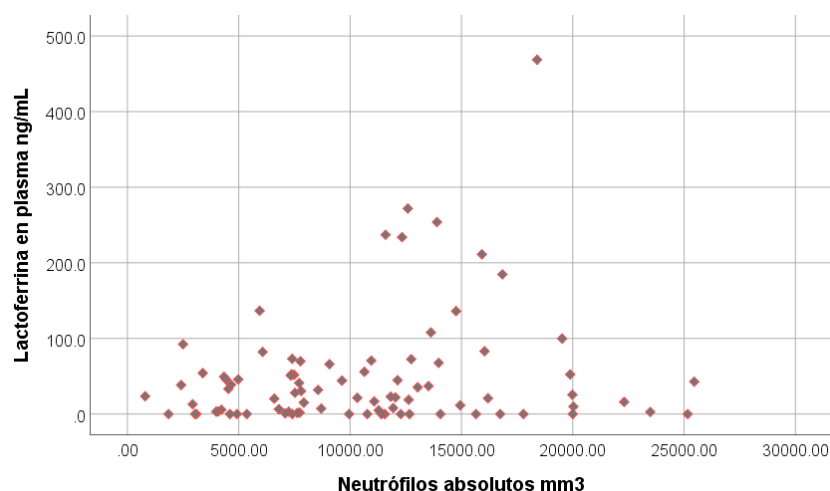


Figura 7. Cociente de correlación de Spearman, de valores de neutrófilos absolutos y lactoferrina,

Cuadro 5. Características de las variables con y sin sepsis neonatal temprana.

	Sospecha de sepsis (n=55)	Sepsis confirmada (n=34)	<i>P</i>
Sexo, n (%)	Masculino 35 (63.6) Femenino 19 (34.5)	Masculino 18 (52.9) Femenino 16 (47.1)	0.395
Nacimiento, n (%)	Parto 28 (50.9) Cesárea 27 (49.1)	Parto 13 (38.2) Cesárea 21 (61.8)	0.244

Ruptura prematura de membrana, n (%)	No 46 (83.6) Si 9 (16.4)	No 18 (52.9) Si 16 (47.1)	0.002 ⁺
Leucocitos media (DE)	16549.3 (5780.3)	16652.7 (8307.9)	0.946
Neutrófilos absolutos media (DE)	10526.9 (5240.6)	10692.2 (6423.6)	0.897
Plaquetas media (DE)	249111.1	204575.7 (59712)	0.007*
Proteína C reactiva media (DE)	1.52 (7.4)	2.1 (5.1)	0.658
Procalcitonina ng/mL mediana (RIC)	1.27 (0.45-3.56)	14.11 (10.9-27.1)	0.000**
Lactoferrina ng/mL mediana (RIC)	44.8(15.1-82.1)	3.76(0.00-24.1)	0.000**

+ χ^2 Pearson, *t de student para muestras independientes, **U de Mann Whitney

CAPÍTULO 10. DISCUSIÓN

En la actualidad existen diversos estudios de lactoferrina y sus funciones, como se observa en el estudio de Venkatesh M.P. et al en la revisión sistemática de Cochrane de 2010 y en la revisión sistématica del año 2017 por Sharma ⁽¹²⁾ ⁽⁹⁾. Es conocido que la lactoferrina es inversamente proporcional a las semanas de edad gestacional, así como el recién nacido se caracteriza en tener un nivel más alto respecto al del adulto, según se menciona en el estudio realizado en el año de 2016 “niveles plasmáticos de lactoferrina en recién nacidos pretérminos ⁽¹⁵⁾. La lactoferrina se encuentra en diversos fluidos corporales, así como en el neutrófilo; siendo el fluido de mayor concentración la etapa de calostro de la leche humana ⁽¹⁰⁾. Diferente a lo que se pudiera esperar por el hecho de que en el paciente infectado existe mayor cantidad de neutrófilos y por ende lactoferrina, existen estudios donde se observa la respuesta favorable en los recién nacidos enfermos a quienes se administran suplemento con lactoferrina bovina oral en diversas patologías como incluyendo sepsis neonatal ⁽⁹⁾. Sin embargo, se cuenta con escasa información de los valores de niveles plasmáticos en el neonato enfermo. En el estudio que realizo Decembrino en el año de 2016 se observó que la cantidad de lactoferrina en el recién nacido con sepsis neonatal es menor comparado con el recién nacido sano ⁽¹⁵⁾. Lo siguiente difiere a la respuesta inmunológica del paciente adulto, ya que el sistema inmune neonatal es inmaduro, presenta una desgranulación similar, con diferencia en la liberación bactericida, proteína que aumenta la permeabilidad, elastasa y lactoferrina, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional. Se presenta niveles altos de neutrófilos las primeras horas de vida y con similitud al adulto a las 72 horas de vida. Siendo normal en el paciente mayor de 28 semanas de gestación valores de neutrófilos absolutos máximos de entre 25-28 000 cel/ml en las primeras 24 hrs, así como niveles de hasta 40 000 cel/ml en neonatos < 28 semanas de edad gestacional, como lo menciona Lawrence et al en el año 2017 ⁽²⁵⁾.

En nuestro estudio se obtuvo como resultados niveles más bajos de lactoferrina en los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal, respecto a los recién nacidos sanos. Un valor de lactoferrina menor a 20.55 ng/ml, mostró una *p* estadísticamente significativa *P* 0.000, con la correlación de Rho de Spearman mala de lactoferrina y procalcitonina, ya que se tuvo como resultado 0.46, la Rho perfecta tiene valor a 1, excelente de 0.9 a 1, buena de 0.8-0.9, regular de 0.5 a 0.8, mala menor de 0.5. Sin embargo, se observó una curva ROC de 77.8%. Con una buena sensibilidad de 73.5% con IC 95% 58.7-88.35%, con adecuada especificidad de 92.72%, IC 95% 85.86-99.59. Se observó un VPP 86.20%, IC 95% 73.65-98.75 y un VPN 85.0%, IC 95% 75.96-94.0. Con cociente de probabilidad positivo de 10.11, IC 95% 3.8-26.53 y el cociente de probabilidad negativo 0.28, IC 95% 0.161-0.504.

Los existentes estudios donde se menciona niveles de lactoferrina por edad la medición se realiza en mcg/ml, por la técnica utilizada en nuestro estudio, por método de ELISA, el resultado se establece en ng/ml. Se utilizó un kit para lactoferrina bovina ya que finalmente, los resultados que arroja el kit empleado son similares a los de lactoferrina humana, ya que entre ambas lactoferrinas existe una homogeneidad del 70%, así como los anticuerpos a los que va dirigida son policlonales. Con los resultados obtenidos, se apoya a realizar un estudio en un futuro, donde se administre suplementación con lactoferrina bovina para la prevención de las enfermedades infecciosas.

CAPÍTULO 11. CONCLUSIÓN.

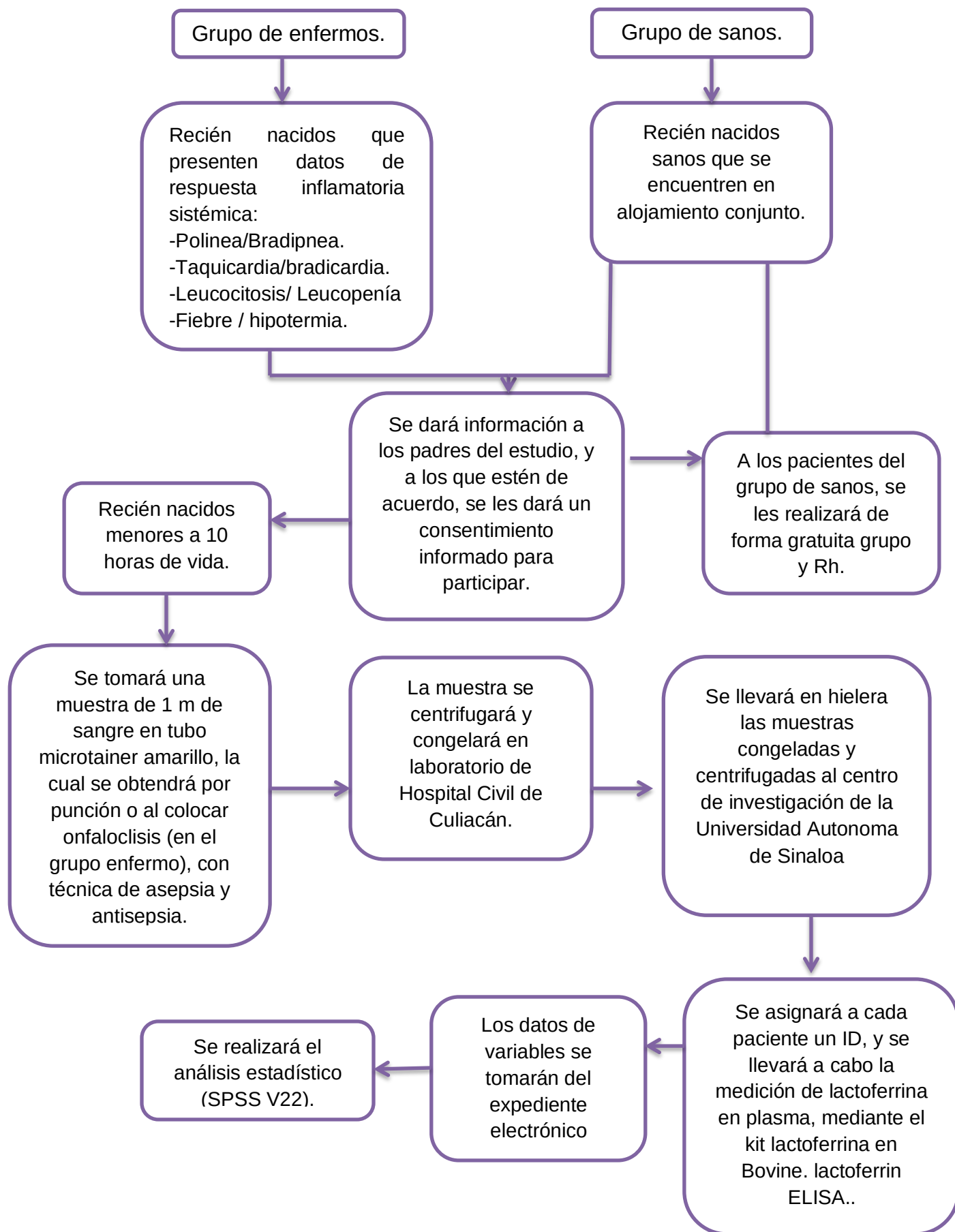
Los niveles séricos de lactoferrina plasmática, podría ser un marcador con buena sensibilidad y especificidad para realizar diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CNDH. Norma oficial mexicana NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. 2016.
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs 2013. 29-43 p.
3. Weinstein JR, Thompson LM, Díaz Artiga A, Bryan JP, Arriaga WE, Omer SB, et al. Determining gestational age and preterm birth in rural Guatemala: A comparison of methods. PLoS ONE. 2018;13(3):e0193666.
4. OMS. Nacimientos prematuros 2018 [cited 2018 Febrero]. WHO:[Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>].
5. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos. Rev Mex Pediatr. 2012;79(1):32-9.
6. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL, Moldawer LL. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. Front Pediatr. 2017;5:14.
7. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection. Am J Perinatol. 2013;30(2):105-12.
8. Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. Biochem Cell Biol. 2012;90(3):233-44.
9. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Role of lactoferrin in neonatal care: a systematic review. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2017;30(16):1920-32.
10. Ochoa TJ, Sizonenko SV. Lactoferrin and prematurity: a promising milk protein? Biochem Cell Biol. 2016;95(1):22-30.
11. Donovan SM. The role of lactoferrin in gastrointestinal and immune development and function: a preclinical perspective. J pediatr. 2016;173:S16-S28.
12. Venkatesh MP, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(5):Cd007137.
13. Paolo Manzoni MR, Silvia Cattani, Lorenza Pugni, Mario Giovanni Romeo, Hubert Messner, Ilaria Stolfi and cols. Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates A Randomized Trial. JAMA. 2009;302:1421-8.
14. Villavicencio A, Rueda MS, Turin CG, Ochoa TJ. Factors Affecting Lactoferrin Concentration in Human Milk: How Much Do We Know? Biochem Cell Biol. 2017;95(1):12-21.
15. Decembrino L, DeAmici M, De Silvestri A, Manzoni P, Paolillo P, Stronati M. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2017;30(23):2890-3.

16. OMS. Reducir la mortalidad de los recién nacidos. 2018 [cited 2018 Septiembre]. WHO:[Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>].
17. Estadística INdGy. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido: INEGI; 2016. Available from: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp2016>.
18. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Current opinion in pediatrics. 2016;28(2):135-40.
19. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AK. International perspective on early-onset neonatal sepsis. Clinics in perinatology. 2010;37(2):501-23.
20. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clinical microbiology reviews. 2014;27(1):21-47.
21. Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. JPIDS. 2014;3(3):234-45.
22. Pérez RO LJ, Quiles M, Verdugo M, Ascencio E, Benítez E. Early neonatal sepsis, incidence and associated risk factors in a public hospital in western Mexico. Rev Chilena Infectol. 2015.;32.:387-92.
23. Du Pont-Thibodeau G, Joyal J-S, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. F1000Prime Reports. 2014;6:67.
24. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The Lancet. 2017.
25. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. Age-appropriate functions and dysfunctions of the neonatal neutrophil. Front. Pediatr. 2017;5(23):1-15.

ANEXO 1. Flujograma.



ANEXO 2



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION

Universidad Autónoma De Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán



Este formulario de Consentimiento Informado se dirige a los padres de los recién nacidos que son atendidos en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud y Hospital Civil de Culiacán y que se les invita a participar en la Investigación titulada: Cuantificación de niveles plasmáticos de lactoferrina en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Claudia Jazmín Gámez Escárrega.

NOMBRE DE LOS INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dr. Jesús Javier Martínez García, Dra. Nora Selene Martínez Félix, Dr. Adrián Canizalez Román.

PARTE 1: INFORMACION

Yo soy la dra. Claudia Jazmín Gámez Escárrega, residente de neonatología de quinto año del Hospital Civil de Culiacán. Estamos investigando sobre niveles plasmáticos de lactoferrina, la cual es una proteína que se encuentra en la sangre del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana (infección). Le voy a dar información e invitarle a participar, de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me detiene según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas después, puede preguntarme a mí o a otros miembros del equipo de investigadores.

La sepsis neonatal es una enfermedad común y con alta mortalidad en el recién nacido, se trata de una infección, la cual el manejo es con antibióticos, en unidad de cuidados intensivos neonatales. Actualmente se ha estudiado sobre la lactoferrina, una proteína del sistema inmunológico, y su importancia en el sistema de defensa, por lo que se tomará niveles en sangre (plasma) en los recién nacidos, para comparar los niveles en los recién nacidos con manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana (enfermos) y en los recién nacidos que no la presenten (Pacientes sanos de alojamiento conjunto/ maternidad).

En el caso de aceptar participar en el estudio, su hijo(a), formará parte de alguno de los siguientes grupos:

- Grupo enfermos: Se tomará una muestra sanguínea de 1 ml antes a las 10 horas de vida en los recién nacidos que presentan datos de infección (sospecha de sepsis

neonatal temprana) como latido cardiaco elevado, aumento de frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, fiebre (temperatura del cuerpo aumentada), hipotermia (temperatura del cuerpo baja), vómitos, coloración amarilla de piel. A través de punción o al momento de colocar catéter umbilical.

- Grupo sano: A los recién nacidos sanos que se encuentren en área de alojamiento conjunto, se tomará muestra de sangre de 1 ml, a través de una pequeña punción, la cual se realizará con previo aseo.

El procedimiento consistirá en tomar la muestra de sangre, de la forma antes mencionada. La cual se llevará al laboratorio de Hospital Civil de Culiacán, donde se procesará y congelará, para posteriormente, la muestra se transportara en hielera, al Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública (de la Universidad Autónoma de Sinaloa), ubicada en la facultad de medicina, donde terminaremos el proceso de la investigación.

Estamos invitando e incluyendo a todos los recién nacidos que se encuentre en el servicio de neonatología del Hospital Civil de Culiacán. Usted puede elegir si participará su hijo(a) o no. De aceptar que su hijo(a) participe, no generará ningún costo. Y en el caso de que su hijo(a) sea del grupo de recién nacidos sanos, como una forma de retribución por contribuir en este proyecto, se le realizará de forma gratuita grupo sanguíneo de su recién nacido.

El estudio no tendrá efectos secundarios ya que no se le administrará ningún medicamento o sustancia a su hijo (a). Al participar en esta investigación el riesgo es mínimo ya que la toma de muestra es de 1 ml, no afectará los niveles de hemoglobina, es decir no causará anemia, así como también al utilizar la técnica de asepsia y antisepsia, estamos previniendo infecciones. Sin embargo el recién nacido podrá sentir dolor, por lo que el personal de salud que realizará la punción para la toma de muestra, se encuentra altamente capacitado para atender a recién nacido (especialistas), con la finalidad de dar un solo piquete para tomar la muestra sanguínea.

Si usted participa en esta investigación, es probable que nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.

No se dará ningún incentivo económico, es decir dinero por tomar parte en esta investigación. Es con fines totalmente científicos.

Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto se mantendrá confidencial. La información acerca de su hijo(a) que se recogerá será puesta fuera del alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de su hijo(a) tendrá un número en lugar de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información confidencial. No será compartida ni entregada a nadie excepto, a los investigadores.

Su hijo(a) no tiene porqué participar en esta investigación si ustedes padres no lo desean y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma el trato o atención médica en este Hospital. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud en el Hospital Civil de Culiacán, que es un Comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este Comité, contacte a la presidenta del Comité, la Dra. Martha Elvia Quiñónez Meza, con dirección en Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, teléfono 7132606 y 7137978 extensión 19.

PARTE 2. FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
Universidad Autónoma De Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán



TITULO DE LA INVESTIGACION:

Cuantificación de niveles plasmáticos de lactoferrina en recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana.

He sido invitado a participar en una investigación para contribuir al conocimiento científico sobre una proteína involucrada en el sistema de defensa del recién nacido, que es de suma importancia, ya que una de las principales causas de muertes en este grupo de edad, son las infecciones.

Se me ha informado de los riesgos, dentro de los cuales se encuentran dolor del recién nacido al momento de punción.

El médico me dio una explicación clara y leí la información sobre la investigación, tuve oportunidad de hacer preguntas y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación, sin que mi hijo(a) pierda sus derechos como paciente de este Hospital.

NOMBRE DE LA MADRE/ PADRE/ TUTOR DEL PARTICIPANTE: _____

FECHA: (día, mes, año): _____

FIRMA: _____

NOMBRE DEL TESTIGO: _____

PARENTESCO: _____

FECHA: (día, mes, año): _____

FIRMA: _____

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN SOLICITO EL CONSENTIMIENTO: _____

