Estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico, transversal, comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína c reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de los biomarcadores de sepsis neonatal

Inés Magdalena Escobar Imbaquingo[1]

[1]Médica de posgrado de Neonatología, Universidad San Francisco de Quito

PALABRAS CLAVE
Procalcitonina;
Proteína C reactiva;
Recuento de leucocitos;
Cultivo de sangre;
Sepsis neonatal

RESUMEN

Antecedente: el diagnóstico de la sepsis neonatal se basa en parámetros clínicos y de laboratorio, siendo el hemocultivo el estándar de oro. El uso de biomarcadores —como la procalcitonina, la proteína C reactiva y otros complementarios, como el conteo de leucocitos— podría contribuir al diagnóstico temprano de la sepsis neonatal.
Propósito: comparar el uso de la proteína C reactiva, la procalcitonina, el conteo de leucocitos y el hemocultivo entre los recién nacidos a término y pretérmino para la identificación de los biomarcadores de la sepsis neonatal.
Materiales y métodos: este es un estudio multicéntrico, descriptivo, transversal y prospectivo de cohortes, desarrollado en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz y en el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora. Se analizarán 204 casos de neonatos pretérmino y a término, con factores de riesgo y alta sospecha clínica de sepsis neonatal, que fueron admitidos en el periodo de septiembre a diciembre del 2018, en quienes se evaluaron los diagnósticos complementarios tanto al ingreso como a las 72 horas de admisión. Se tomaron las variables demográficas, de morbilidad, operativas y de laboratorio. Se aplicó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central e inferencial (chi-cuadrado y test U de Mann Whitney). Se diseñaron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), estableciendo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los complementarios diagnósticos en relación con el estándar de oro.
Resultados: el conteo de leucocitos presenta una sensibilidad de 29 %-23 %, una especificidad de 92 %-92 %, un valor predictivo positivo de 56 %-50 %, un valor predictivo negativo de 79 %-78 %. El conteo de neutrófilos indica una sensibilidad de 24 %-21 %, una especificidad de 93 %-93 %, un valor predictivo positivo de 52 %-50 %, un valor predictivo negativo de 78 %-77 %; el conteo de plaquetas mostró una sensibilidad de 62-71 %, 78-77 %, 48-51 % y 86-89 %; una cuantificación de PCR indicó una sensibilidad de 87-79 %, una especificidad de 63-73 %, un valor predictivo positivo de 44-50 % y un valor predictivo negativo de 93-91 %; la cuantificación de procalcitonina presentó un sensibilidad de 73-54 %, una especificidad 61-84 %, un valor predictivo positivo de 39-53 % y un valor predictivo negativo de 87-84 %. En todos los casos la cuantificación se realizó entre las 24 y las 72 horas de vida.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: escobeteines@hotmail.com (Inés Escobar)/ Teléfono: +593 98 435 5795.
Universidad San Francisco de Quito
Rev. Ecuat. Pediatr. 2019; 20 (1); 21 - 33

KEYWORDS
Procalcitonin;
C-reactive protein;
Leukocyte;
Blood culture;
Neonatal sepsis

ABSTRACT

Background: The diagnosis of neonatal sepsis is based on clinical and laboratory parameters, blood culture being the gold standard. The use of biomarkers such as procalcitonin and C-reactive protein and complementary tests such as leukocyte count could contribute to the early diagnosis of neonatal sepsis.
Aim: To compare the use of C-reactive protein, procalcitonin, leukocyte count and blood culture between term and preterm infants for the identification of biomarkers of neonatal sepsis.
Materials and Methods: This is a prospective, cross-sectional multicenter descriptive study of cohorts, donne at the Baca Ortiz Pediatric Hospital and Gynecological Obstetric Hospital Isidro Ayora. 204 cases of preterm and term neonates were analyzed, these neonates had risk factors and high clinical suspicion of neonatal sepsis and were admitted to the above mentioned hospitals in the period from September to December 2018, and who were evaluated at admission and at 72 hours of admission. Demographic, morbidity, operative and laboratory variables were taken. Descriptive statistics were applied with measures of central tendency, and inferential (Chi Square and Test U of Mann Whitney). ROC curves (Receiver Operating Characteristic) were designed, establishing sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value for complementary diagnoses in relation to the gold standard.
Results: The leukocyte count has a sensitivity of 29 %, specificity 92 %, positive predictive value 56 %, negative predictive value 79 %, neutrophil count has a sensitivity of 24 %, specificity 93 %, positive predictive value of 52 %, negative predictive value 78 %, platelet count has a sensitivity of 62-71%, specificity 78 %, positive predictive value 48 %, negative predictive value 86 %, CRP measurement had a sensitivity 87 %, specificity 63 %, positive predictive value 39 %, negative predictive value 87 % and measurement of procalcitonin had a sensitivity 73 %, specificity 61 %, positive predictive value 39 %, negative predictive value 87 %. In all cases the measurements were done between 24 to 72 hours of life.

INTRODUCCIÓN

La incidencia y la etiología de la sepsis de inicio temprano y tardío son diversas en las distintas regiones, lo cual sin duda significa un reto diagnóstico y obliga a la adaptación del tratamiento antibiótico al contexto en el que se desarrolla la enfermedad [1].

Actualmente, el diagnóstico de la sepsis neonatal se realiza mediante la combinación de la evaluación con criterios clínicos y parámetros de laboratorio, siendo en esta última instancia el hemocultivo el auxiliar diagnóstico estándar de oro para la confirmación de la sepsis neonatal. Sin embargo, las amplias variantes de presentación clínica de la enfermedad y del tiempo requerido para la obtención de los resultados del hemocultivo retrasan el establecimiento del diagnóstico certero de la sepsis neonatal y han permitido el uso de varios esquemas antibióticos con duraciones cada vez más extensas, lo que ha resultado en el desarrollo de la resistencia bacteriana, por lo cual se vuelve necesario definir algunas alternativas diagnósticas que permitan reducir dicho tiempo [1, 2.]

El uso de biomarcadores — entendiéndose como tal un indicador biológico que permite definir el estado del organismo en relación con una condición específica — podría reducir el tiempo de establecimiento del diagnóstico de la sepsis neonatal y, por tanto, optimizar la dirección terapéutica. La procalcitonina y la proteína C reactiva son biomarcadores promisorios para el diagnóstico de la sepsis neonatal, demostrándose incluso su utilidad clínica para el monitoreo efectivo del tratamiento. Del mismo modo, el conteo de leucocitos permite establecer inicialmente un criterio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, cuya variación a negativo puede predecir también la sepsis neonatal [3].

El objetivo de este estudio es comparar el uso de la biometría hemática, la proteína C reactiva, la procalcitonina y el hemocultivo en los recién nacidos a término y pretérmino para la identificación de los biomarcadores de la sepsis neonatal en los pacientes con factores de riesgo y sospecha de sepsis.

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis neonatal se mantiene como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos a término y pretérmino ingresados

a las unidades de cuidados intensivos; el grupo de los recién nacidos pretérmino, con un peso menor a 1500 gramos es la cohorte más sensible [1].

La incidencia de la sepsis neonatal se estima en uno a cinco casos por cada 1000 nacidos vivos en el ámbito mundial, siendo este valor mayor en las unidades neonatales de cuidados intensivos, donde se estiman de 15 a 35 casos por cada 1000 nacidos vivos, con una mortalidad que oscila entre el 20 y el 60 % de los pacientes admitidos, lo que representa un aproximado de 420 000 muertes anuales, debidas a esta enfermedad [2, 4]. En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la sepsis en el periodo neonatal representa la sexta causa de morbilidad infantil y es la quinta causa de mortalidad en este grupo [2].

La sepsis neonatal se clasifica según su tiempo de presentación en sepsis temprana (primeras 72 horas de vida) y sepsis tardía (síndrome presentado tras las 72 horas de vida), cuya incidencia es de 0.01 a 0.53 casos por cada 1000 nacidos vivos y representa una mortalidad del 30 al 60 % en el caso de la sepsis temprana [3].

Entre los factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal tardía se encuentran: prematuridad, presencia de displasia broncopulmonar, ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, procedimientos asociados a la nutrición parenteral, accesos intravasculares, drenajes y otros relacionados con el transporte neonatal [5].

La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son reactantes de fase aguda, que se han estudiado como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de la sepsis neonatal. El principal beneficio del uso de estos biomarcadores es, sin duda, la reducción del tiempo para el diagnóstico de la sepsis neonatal de días a pocas horas. En cuanto a la utilidad clínica de la proteína C reactiva, se conoce que la medición entre las 48 y 72 horas del periodo posnatal tendría una sensibilidad aproximada del 77 %, una especificidad del 74 %, un valor predictivo positivo del 80 % y un valor predictivo negativo del 70 %, con un valor de corte superior a 4 mg/dl [6].

FISIOLOGÍA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva es una estructura pentamérica y reactante de fase aguda, producida por los heptocitos, cuya síntesis inicialmente está mediada por citoquinas estimulantes, interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumor alfa (TNF-α) [7, 8]. Por tanto, su velocidad de síntesis está relacionada con la intensidad del proceso inflamatorio que se presente [9].

La vida media de la proteína C reactiva es de 24 a 48 horas, alcanzando su elevación pico a las 10-12 horas, lo que en términos clínicos significa que es un indicador temprano de inflamación o de cuadros de sepsis, aunque no del todo específico, dada la variedad de condiciones que podrían alterar sus niveles plasmáticos [7, 8].

La proteína C reactiva, acorde a su estructura, no puede atravesar la membrana placentaria, por lo que los niveles encontrados en el cordón umbilical o en la sangre periférica son netamente producidos por el recién nacido [9].

FISIOLOGÍA DE LA PROCALCITONINA

La procalcitonina es un propéptido hormonal, generalmente inactivo, de la calcitonina producida en las células C de la tiroides por la acción del gen CALC-1, ubicado en el cromosoma 11; tiene un peso molecular de 14.5 kDa y está conformada por 116 aminoácidos [10]. En su proceso bioquímico, se divide por la acción enzimática en aminoprocalcitonina (N-PCT o PAS-57) y la unión covalente CT-CT (calcitonina-calcitonina) carboxipéptido-I (CT-CCP-I), la cual finalmente regresa a un complejo CCP-I y CT inmadura. Todos los precursores antes mencionados se elevan ante las infecciones microbianas o estados inflamatorios, que permiten predecir la severidad y el riesgo de mortalidad asociado a los estados infecciosos [11].

La vida media de la procalcitonina en los recién nacidos se encuentra en un rango de 24 a 30 horas, con una rápida inducción de secreción, con un pico máximo de entre 3 y 4 horas en casos de infección, y un pico fisiológico de entre 18 y 30 horas de vida extrauterina, retornando a niveles normales siempre que no exista infección entre las 40 y 42 horas. En los sujetos sanos, la procalcitonina muestra niveles circulantes muy bajos (generalmente menores a 0.5 ng/mL) [10, 11]. La síntesis de la procalcitonina se ve altamente influenciada por el estímulo de citoquinas, como la interleucina 1 (IL-1) y principalmente por las endotoxinas bacterianas, específicamente, los lipopolisacáridos presentes en Gram negativas [12].

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PCR

La proteína C reactiva ha sido ampliamente estudiada en su utilidad diagnóstica para la sepsis neonatal temprana y tardía, validando cada uno de los puntos de corte que permiten definir el valor, donde la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las áreas bajo la curva sean lo más altas posibles para su aplicación sistemática e interpretación en las unidades neonatales de cuidados intensivos.

Meem M., Modak J., Morshed M., Islam M. y Saha S. (2011) ejecutaron una revisión sistemática de la evidencia relacionada con la utilización de reactantes de fase aguda, citoquinas y antígenos de superficie celular para el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal [13]. En la revisión se incluyeron 65 artículos relevantes para la interpretación estadística, donde la proteína C reactiva se había utilizado en 365 pacientes neonatos a término y pretérmino como marcador para el diagnóstico temprano de la sepsis. La proteína C reactiva tuvo un valor de corte promedio de 17 mg/L, en donde la sensibilidad y la especificidad llegaron al 66 % y 86 %, respectivamente [13].

En el 70 % de la evidencia revisada se obtuvo un valor de corte (cut-off) de 0.2-10 mg/L, cuya sensibilidad se mantuvo en un rango de 41 a 9% y una especificidad del 72 al 100 %. En el 15 % de los estudios el valor de corte osciló entre 11 y 30 mg/L, donde la sensibilidad se ubicó en un rango de 33 a 56 % y la especificidad, en 74-96 %. En el 15 % restante de los estudios analizados, el corte manejado fue de 31-95 mg/L, donde la sensibilidad se reportó entre el 23 % y el 87 % y la especificidad en un rango del 48 % al 98 % [13]. Por tanto, se concluye que a más altos valores de corte, la sensibilidad y la especificidad del marcador disminuyen considerablemente.

Hedegaard S., Kirsten W. y Hvas A. (2015) realizaron una revisión sistemática de la evidencia científica disponible, referente a la utilización de reactantes de fase aguda para el diagnóstico de la sepsis neonatal de inicio temprano y tardío. Se analizaron finalmente 77 artículos científicos donde se utilizó proteína C reactiva, procalcitonina y amiloide A en los recién nacidos pretérminos; 37 estudios correspondieron al análisis de la proteína C reactiva.

La proteína C reactiva en la revisión tuvo un rango de valores de corte de entre 4 y 15 mg/L, cuya sensibilidad y especificidad variaron en rangos entre 0.3-0.8 y 0.83-1.00, respectivamente, hecho que demostró que la proteína C reactiva es más específica para el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal. Del mismo modo, se encontró una variación en los valores predictivos positivos y negativos, que se ubicaron en un rango de 077-1.00 y 0.73-0.98, respectivamente [14].

En relación con los puntos de corte derivados de la revisión, se encontró que en el punto de 7 mg/L, a las 0 horas del periodo postnatal había una sensibilidad de 0.30, una especificidad de 0.98, un valor predictivo positivo de 0.78, un valor predictivo negativo de 0.83, mientras a las 24 horas la sensibilidad fue de 0.91, la especificidad de 0.98, el valor predictivo positivo de 0.91 y el valor predictivo negativo de 0.98 [14].

Para el valor de corte de 12 mg/L a las 0 horas del periodo postnatal, se encontró una sensibilidad de 0.6, una especificidad de 1.00, un valor predictivo positivo de 1.00, un valor predictivo negativo de 0.75, mientras a las 24 horas la sensibilidad fue de 0.80, la especificidad de 0.96, el valor predictivo positivo de 0.95 y el valor predictivo negativo de 0.87 [14].

Con los resultados descritos por la revisión de Hedegaard S., Kirsten W. y Hvas A. (2015), se puede concluir que la sensibilidad de la proteína C reactiva mejora a las 24 horas del periodo posnatal y es ampliamente específica en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal.

Tolga H., et al. (2016) realizaron un estudio con una muestra final de 227 recién nacidos ingresados en la unidad neonatal de cuidados intensivos. El valor de la proteína C reactiva promedio, medido en los recién nacidos sépticos (n=76), fue de 1.51 (DE 4.1) mg/dL en todos los grupos; el valor de la proteína C reactiva en el grupo de sepsis temprana fue de 0.6 mg/dL (DE 1.0) y en el grupo de sepsis tardía, de 3 mg/dL (DE 6.3) [15]. Según el estudio de Tolga H. et al. (2016), a un valor de corte superior a 0.16 mg/dL, medido a las 4 y 19 horas posnatales en el grupo de sepsis probable, se obtuvo una sensibilidad del 75 %, una especificidad del 76.3 %, un valor predictivo positivo del 50.8 %, un valor predictivo negativo del 91.9 % y el área bajo la curva del 77.7 %, mientras en el grupo de sepsis confirmada la sensibilidad alcanzó el 71.8 %, la especificidad el 76.3%, el valor predictivo positivo el 72.9%, el valor predictivo negativo el 72.5 % y el área bajo la curva el 77 % [15].

Gilfillan M. y Bhandari M. (2016) explican, en su guía de práctica clínica, la optimización del diagnóstico de la sepsis neonatal cuando se combinan el marcador CD 64 con la cuantificación de la proteína C reactiva. Inicialmente, describen que la proteína C reactiva a un valor de corte de 10 mg/L muestra la mayor sensibilidad y exactitud diagnóstica para la sepsis neonatal, alcanzando valores superiores al 90 %, lo cual mejora aún más en las mediciones seriales [16, 17].

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PCT

Bustos B. y Araneda H. (2012) realizaron un estudio prospectivo en 53 recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer, menores de 32 semanas, evaluados por sepsis de inicio tardío, en los cuales se cuantificaron los niveles de procalcitonina, proteína C reactiva y recuento de leucocitos. El valor promedio obtenido de la proteína C reactiva en los recién nacidos con sepsis tardía confirmada fue de 3 ng/mL (0.3-208), que fue significativamente mayor al valor encontrado en los recién nacidos sin sepsis, que fue de 0.4 ng/dL (0.1-125) [18].

De acuerdo con los puntajes obtenidos, se estableció un valor de corte para la procalcitonina de 0.9 ng/mL, del cual se obtuvieron datos de precisión diagnóstica, donde la sensibilidad fue del 88 % (69-97 %), la especificidad del 72 % (51-87 %), el valor predictivo positivo del 73 %, el valor predictivo negativo del 87 %, la razón de verosimilitud positiva de 3, la razón de verosimilitud negativa de 0.2 y el área bajo la curva de 0.83 (0.70-0.92), que fue –en relación con la proteína C reactiva– mayor y estadísticamente significativa, lo cual indica, según las conclusiones del estudio, que la procalcitonina medida en el momento de la presentación clínica tiene mayor utilidad en relación con la proteína C reactiva para el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía [18].

Abdollahi A., Shoar S., Nayyeri F. y Shariat M. realizaron un estudio en 95 recién nacidos admitidos a la unidad neonatal de cuidados intensivos con sospecha clínica por factores de riesgo de sepsis neonatal temprana; en este grupo se realizó una cuantificación de la procalcitonina, la interleucina 6 y la proteína C reactiva al ingreso, a las 12 y a las 24 horas tras la admisión a la unidad. El valor de

la procalcitonina, obtenido en los recién nacidos con sepsis confirmada a posteriori con hemocultivo fue de 4.3 ng/mL (DE 0.82) y en aquellos con sepsis clínica fue de 1.84 (DE 0.72), mientras en el control de las 12 horas el valor en el grupo de sepsis confirmada fue de 4.2 ng/mL (DE 2.5) y en el grupo sepsis clínica, de 3.14 ng/mL (DE 1.69) [19].

De acuerdo con los puntajes indicados, se definieron puntos de corte a partir de los cuales se determinaron los valores de precisión diagnóstica, encontrando que para un valor de corte ≥1.7 ng/mL se obtuvo un sensibilidad del 76.6 %, una especificidad del 78.2 %, un valor predictivo positivo del 93 %, un valor predictivo negativo del 72 %, en tanto que para el valor de corte ≥4.7 ng/mL se obtuvo una sensibilidad del 72 %, una especificidad del 80.4 %, un valor predictivo positivo del 76 %, un valor predictivo negativo del 70 %; la interleucina 6 y la proteína C reactiva son equivalentes en el diagnóstico inicial de la sepsis temprana (19).

González Rangel D., Camacho Moreno G. y Quintero Guevara O. (2016) ejecutaron un estudio retrospectivo en el cual se analizaron los casos de 162 recién nacidos, admitidos a la unidad neonatal de cuidados intensivos, con diagnóstico de sepsis, a quienes se les cuantificó procalcitonina. Se determinó en el estudio que hay mayor probabilidad de correlacionar el resultado de la procalcitonina con un hemocultivo positivo cuando el valor es mayor a 2 ng/mL, cuya posibilidad es del 27.3 %, con resultados estadísticamente significativos [20].

Se obtuvieron también las características operativas de la procalcitonina para la sepsis; para el valor de corte >0.5 ng/mL se describió una sensibilidad del 76.9 %, una especificidad del 46.2 %, un valor predictivo positivo del 23.3 %, un valor predictivo negativo del 90.4 %, una razón de verosimilitud positiva de 1.43, una razón de verosimilitud negativa de 0.5, en tanto que para el valor de corte >2 ng/mL, la sensibilidad obtenida fue del 53.8 %, la especificidad del 69.6 %, el valor predictivo positivo del 27.3%, el valor predictivo negativo del 87.7 %, la razón de verosimilitud positiva de 1.77 y la razón de verosimilitud negativa de 0.663. Al comparar estos valores con la cuantificación de la proteína C reactiva, los neutrófilos absolutos demostraron de forma significativa que la procalcitonina es un biomarcador eficiente como predictor de la sepsis comprobada en los recién nacidos hospitalizados [20].

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se incluyeron a 204 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora y del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, entre septiembre y diciembre del 2018. Se incluyeron a los recién nacidos pretérmino y a término con factores de riesgo de sepsis neonatal, signos clínicos y referencia externa con diagnóstico de sepsis neonatal. Se excluyeron a los recién nacidos con encefalopatía hipóxica, asfixia neonatal, síndrome de aspiración de meconio, infecciones por TORCH y recién nacidos postérmino.

Aspectos bioéticos

El protocolo de investigación fue sometido a revisión por parte de los comités de docencia e investigación en cada uno de los centros participantes y, además, se remitió al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito, cuya aprobación de ejecución se dio el 27 de agosto del 2018. No fue necesario aplicar un consentimiento informado, dado que el procedimiento de obtención de datos fue la revisión documental de las historias clínicas.

Método y análisis estadístico

Se diseñó un estudio multicéntrico, descriptivo, transversal y prospectivo de las cohortes. El proceso de recolección de datos se realizó mediante un formulario con extensión de variables de estudio y codificación simple. La información se ingresó a una base de datos en Microsoft Excel 2010.

Para las variables cualitativas nominales y ordinales, se aplicaron frecuencias relativas y absolutas, mientras para las variables cuantitativas discretas y continuas se utilizaron las siguientes medidas: media, desviación estándar y rango. Se agruparon las variables de peso, edad gestacional, estancia hospitalaria y valores de corte de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, proteína C reactiva y procalcitonina para su tratamiento como variables categóricas.

Se aplicaron las pruebas de chi-cuadrado para las variables categóricas y el test U de Mann Whitney para la diferencia de rangos, utilizando la variable de hemocultivo como agrupador entre las determinaciones de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, proteína C reactiva y procalcitonina. Se tomarán valores de $p<0.05$ para la significación estadística.

También se diseñaron tablas cruzadas de 2 x 2 con el estándar de hemocultivo para la definición de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa. Se diseñaron curvas ROC con las determinaciones de cada biomarcador y la referencia de hemocultivo como determinante de evento; se tomó un área bajo la curva de 0.5 para establecer la significación y fiabilidad. El análisis estadístico fue realizado en el software IBM SPSS Statistics 23.0.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas de la población estudiada tanto en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz como el Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora. En ambos centros el género masculino predomina en

la muestra. Ningún recién nacido estuvo menos de tres días en la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos de ambos centros, en tanto que la estancia hospitalaria fue más extensa en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz (45.6 % de los evaluados estuvieron hasta veinte días en hospitalización). La mortalidad fue mayor en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz (4 %) en relación con la del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (1.4 %), lo que marca una diferencia estadísticamente significativa.

Se evidenció una mayor prevalencia de sepsis confirmada por hemocultivo en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz (35.1 %) frente al 21.8 % del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora; sin embargo, se ha de considerar que la muestra es mayor en el segundo centro (n=147).

No se evidenciaron variaciones específicas en cuanto a la etnia o procedencia de los recién nacidos, que pudieran influir en los resultados finales de la evaluación.

Tabla 1: Caracterización sociodemográfica de las cohortes del estudio

	Hospital Isidro Ayora (HGOIA)	Hospital Baca Ortiz (HPBO)				
Variable	**N**	**%**	**n**	**%**	**X2**	**p**
Género						
Masculino	80	54.4 %	39	68.4 %	3.312	0.069
Femenino	67	45.6 %	18	31.6 %		
Etnia						
Afroamericano	1	.7 %	1	1.8 %	3.096	0.213
Mestizo	146	99.3 %	55	96.5 %		
Indígena	0	0.0 %	1	1.8 %		
Procedencia						
Costa	8	5.4 %	19	33.3 %	27.824	0.001
Sierra	139	94.6 %	38	66.7 %		
Estancia hospitalaria (días)						
3.1-10	83	56.5 %	25	43.9 %	4.482	0.106
10.1-20	44	29.9 %	26	45.6 %		
>20	20	13.6 %	6	10.5 %		
Peso (gramos)						
<1500	39	26.5 %	7	12.3 %	6.755	0.08
1501 a 2500	55	37.4 %	20	35.1 %		
2501 a 3500	44	29.9 %	26	45.6 %		
>3500	9	6.1 %	4	7.0 %		
Edad gestacional (semanas)						
<27.6	1	0.7 %	1	1.8 %	22.934	0.001
28 a 31.6	14	9.5 %	3	5.3 %		
32 a 33.6	32	21.8 %	5	8.8 %		
34 a 36.6	42	28.6 %	5	8.8 %		
>37	58	39.5 %	43	75.4 %		
Muerte neonatal						
Sí	2	1.4 %	4	7.0 %	4.604	0.032
No	145	98.6 %	53	93.0 %		
Sepsis por hemocultivo						
Positivo	32	21.8 %	20	35.1 %	3.836	0.05
Negativo	115	78.2 %	37	64.9 %		

En la tabla 2 se muestran los resultados de la suma de rangos entre los biomarcadores hematológicos y la presencia de la sepsis confirmada por hemocultivo, que actuó como una variable de agrupación para las dos cohortes. En el análisis se encontró que el test de U Mann Whitney para los leucocitos cuantificados a las 24 horas bajo el punto de corte, es de 3913 con p=0.915, lo cual indica que no existe mayor variación de este parámetro entre los pacientes con o sin sepsis en las primeras 24 horas; un hecho similar ocurre con la cuantificación de los leucocitos a las 72 horas, donde el test arroja un valor de 3271 con p=0.064, indicando así la ausencia de una variación en ambos grupos.

En cuanto al contaje de neutrófilos totales a las 24 y 72 horas, se encontraron test de U Mann Whitney de 3750.50 y 2977, con p=0.583 y 0.008, respectivamente. En este caso, se evidencia que hay una variación significativa del conteo absoluto de neutrófilos a las 72 horas de cuantificación cuando hay sepsis neonatal confirmada, hecho que no ocurre en las primeras 24 horas, en tanto que el contaje de plaquetas bajo el punto de corte muestra variaciones significativas ante la presencia de sepsis en el recién nacido, tanto a las 24 como 72 horas de cuantificación.

Tabla 2: Valoración de muestras independientes en relación con los biomarcadores hematológicos y sepsis

Biomarcador	Sepsis por hemocultivo	N	Rango Promedio	Suma de rangos	Test U de Mann Whitney	p
Leucocitos = <5000 células/mm3 (24 horas)	Positivo	52	103.25	5369.00	3913.00	0.915
	Negativo	152	102.24	15 541.00		
Leucocitos = <5000 células/mm3 (72 horas)	Positivo	52	115.60	6011.00	3271.00	0.064
	Negativo	152	98.02	14 899.00		
Neutrófilos = <1000 células/mm3 (24 horas)	Positivo	52	106.38	5531.50	3750.50	0.583
	Negativo	152	101.17	15 378.50		
Neutrófilos = <1000 células/mm3 (72 horas)	Positivo	52	121.25	6305.00	2977.00	0.008
	Negativo	152	96.09	14 605.00		
Plaquetas = <150000 células/mm3 (24 horas)	Positivo	52	71.83	3735.00	2357.00	0.01
	Negativo	152	112.99	17 175.00		
Plaquetas = <150000 células/mm3 (72 horas)	Positivo	52	67.47	3508.50	2130.50	0.01
	Negativo	152	114.48	17 401.50		

Tabla 3: Valoración de muestras independientes en relación con los biomarcadores hematológicos de fase aguda y sepsis

Biomarcador	Sepsis por urocultivo	N	Rango Promedio	Suma de rangos	Test U de Mann Whitney	p
Cuantificación de PCR (24 horas)	Positivo	52	151.92	7900.00	1382.00	0.001
	Negativo	152	85.59	13 010.00		
Cuantificación de PCR (72 horas)	Positivo	52	153.05	7958.50	1323.50	0.001
	Negativo	152	85.21	12 951.50		
Cuantificación de PCT (24 horas)	Positivo	52	134.36	6986.50	2295.50	0.001
	Negativo	152	91.60	13 923.50		
Cuantificación de PCT (72 horas)	Positivo	52	144.54	7516.00	1766.00	0.001
	Negativo	152	88.12	13 394.00		

En la tabla 3 se muestran los resultados de la suma de rangos entre los biomarcadores de fase aguda y la presencia de sepsis confirmada por hemocultivo, que actuó como variable de agrupación para las dos cohortes. La cuantificación de la proteína C reactiva (PCR) a las 24 y 72 horas muestra una variación notable ante la presencia de la sepsis neonatal, obteniendo una U Mann Whitney de 1382 y 1323.50 con p=0.001 en ambos casos; por tanto, este marcador varía considerablemente cuando existe sepsis en el recién nacido.

Del mismo modo, la cuantificación de la procalcitonina (PCT) muestra variaciones significativas en los pacientes con sepsis, tanto a las 24 como a las 72 horas de su determinación, con U de Mann Whitney 2295.50 y 1766, respectivamente, con p=0.001 en ambos casos.

Gráfico 1: Curvas ROC de PCR, cuantificada a las 24 horas de ingreso en las cohortes de estudio para sepsis neonatal

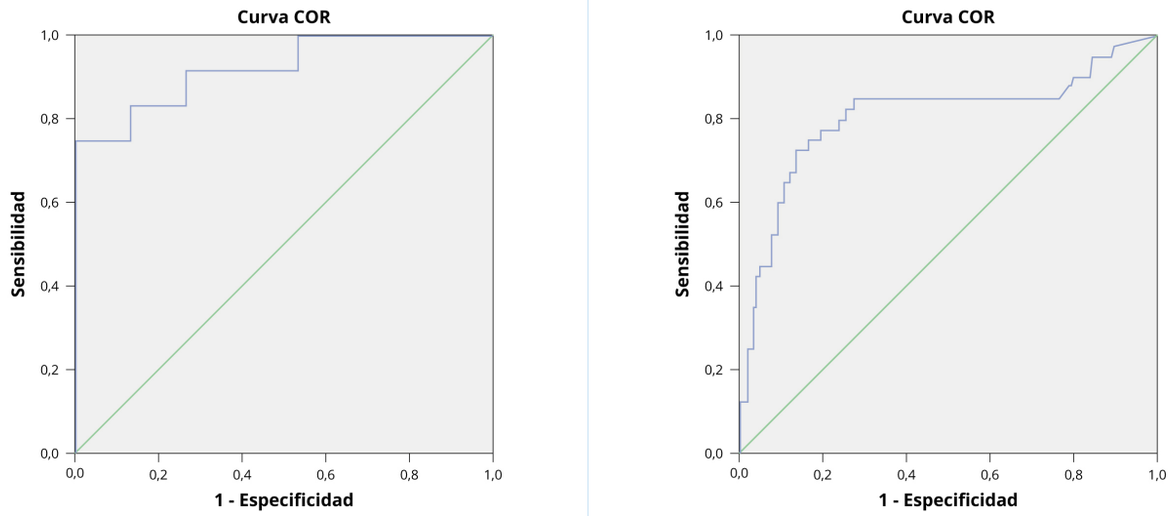
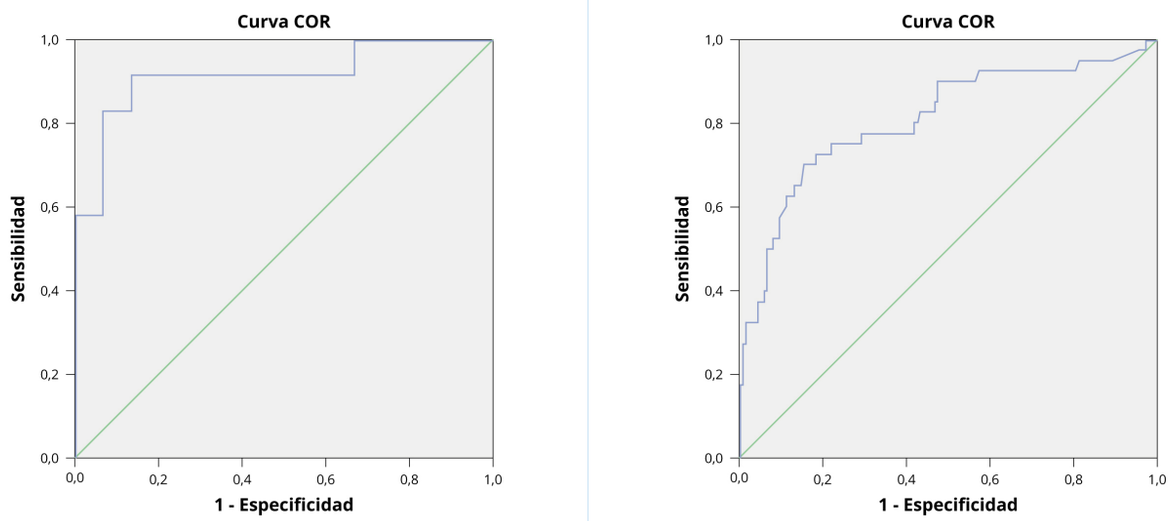


Gráfico 2: Curvas ROC de PCR, cuantificado a las 72 horas de ingreso en las cohortes de estudio para sepsis neonatal



En el gráfico 1 se exponen las curvas ROC, derivadas de las cuantificaciones de la proteína C reactiva (PCR) en las primeras 24 horas de admisión en las cohortes del Hospital Pediátrico Baca Ortiz (izquierda) y del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (derecha). En la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz (HPBO) se determinó un área bajo la curva de 0.922, con error estándar de 0.053 y significación asintótica de 0.001; en este caso se evidencia la baja influencia de falsos positivos conforme aumenta la sensibilidad de la prueba. En esta cohorte, el mejor punto de corte observado fue de 3.07 mg/dL, cuya sensibilidad es del 83.3 % y los falsos positivos, del 13 %.

En la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (HGOIA) se evidencia un área bajo la curva de 0.804, con error estándar de 0.047 y significación asintótica de 0.001, lo que implica una baja influencia de los falsos positivos conforme aumenta la sensibilidad del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado es de 2.43 mg/dL, con una sensibilidad del 83 % y falsos positivos del 25 %.

En el gráfico 2 se muestran las curvas ROC, referidas a la cuantificación de la proteína C reactiva luego de 72 horas, tras el ingreso al hospital en la cohorte del HPBO (izquierda) y del HGOIA (derecha). En la cohorte del HPBO se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.917, con error estándar de 0.060 y significación asintótica de 0.001, lo que muestra la baja influencia de los falsos positivos conforme aumenta la sensibilidad del biomarcador. El mejor punto de corte observado es 4.25 mg/dL, con una sensibilidad del 83.3 % y falsos positivos del 6.7 %. En la cohorte del HGOIA se determinó un área bajo la curva (AUC) de 0.810, con error estándar de 0.43, con significación asintótica de 0.001, por lo que no se evidencia la influencia de falsos positivos en el rendimiento de la prueba. El mejor punto de corte observado es de 1.51 mg/dL, con una sensibilidad del 75 % y falsos positivos del 29 %.

Gráfico 3: Curvas ROC de PCT, cuantificada a las 24 horas de ingreso en las cohortes de estudio para sepsis neonatal

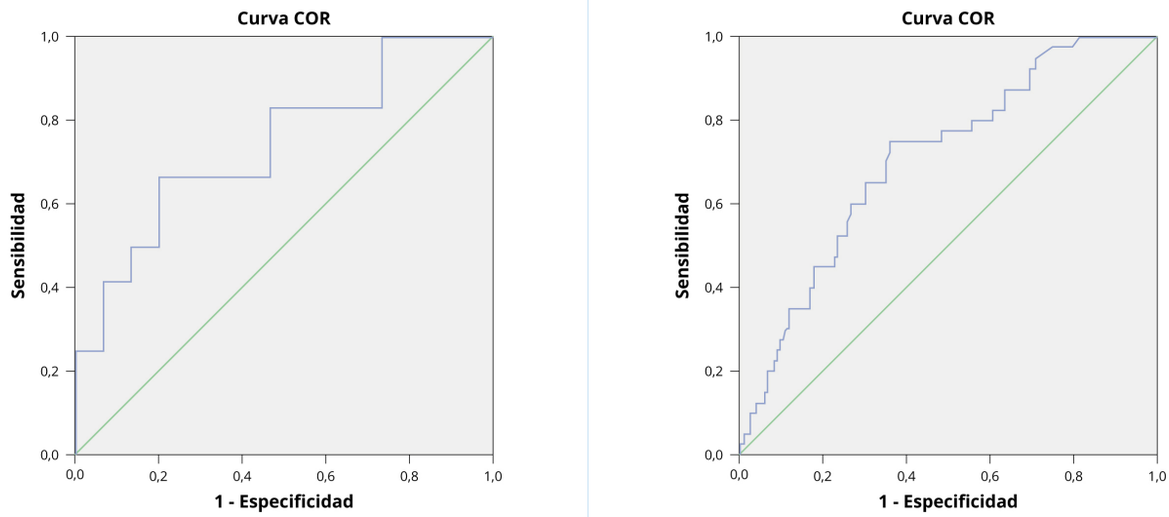
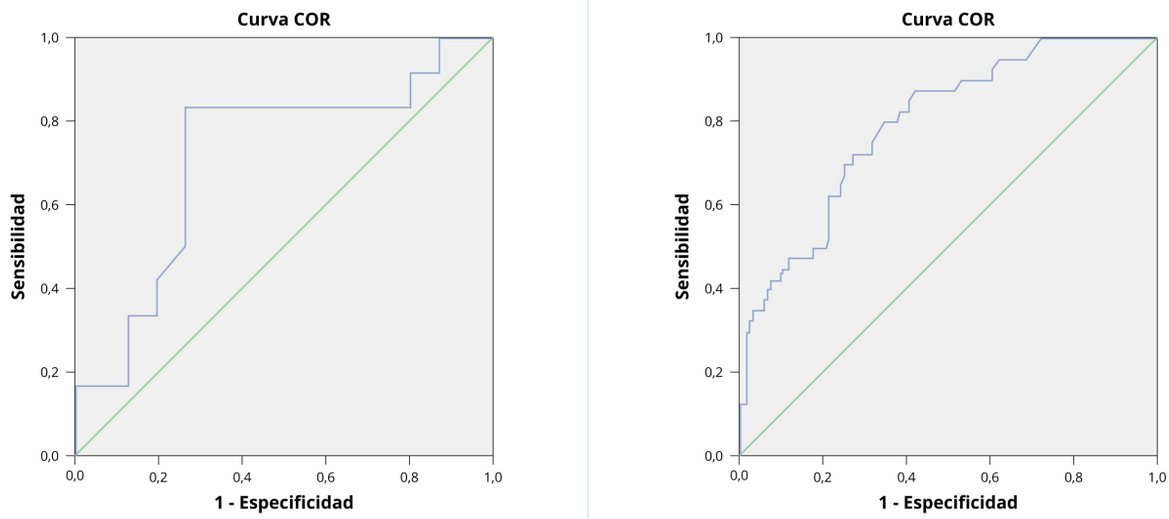


Gráfico 4: Curvas ROC de PCT, cuantificada a las 72 horas de ingreso en las cohortes de estudio para sepsis neonatal



En el gráfico 3 se muestran las curvas ROC, correspondientes a la cuantificación de la procalcitonina en las primeras 24 horas de ingreso al hospital, en las cohortes del HPBO (izquierda) y del HGOIA (derecha). En la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.744, un error estándar de 0.097 y una significación asintótica de 0.032, indicando que los falsos positivos tienen una influencia leve sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue de 2.66 ng/mL, con una sensibilidad del 67 % y falsos positivos del 20 %.

En la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora (HGOIA) se evidencia un área bajo la curva (AUC) de 0.804, con un error estándar de 0.047 y una significación de 0.001, que muestra poca influencia de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue de 2.48 ng/mL, con una sensibilidad del 80 % y falsos positivos del 24 %.

En el gráfico 4 se muestran las curvas ROC para la cuantificación de la procalcitonina a las 72 horas luego de la admisión en las cohorte del HPBO (izquierda) y del HGOIA (derecha). En la cohorte del HPBO se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.714, un error estándar de 0.105 y una significación de 0.60, lo que muestra que hay una influencia moderada de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado en esta cohorte fue de 0.98 ng/mL, con una sensibilidad del 83 % y falsos positivos de 26 %.

En la cohorte del HGOIA se determinó un área bajo la curva (AUC) de 0.791, con un error estándar de 0.038 y una significación de 0.001, lo que muestra una leve influencia de los falsos positivos sobre el rendimiento del biomarcador. El mejor punto de corte encontrado fue de 0.42 ng/mL, con una sensibilidad del 83 % y falsos positivos del 38 %.

En la tabla 4 se muestran las validaciones y la fiabilidad de los biomarcadores, como predictores de la sepsis neonatal en la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz. El contaje de leucocitos a las 24 y 72 horas muestra una sensibilidad muy baja, por lo que no son eficaces para la detección temprana de la sepsis neonatal; sin embargo, su capacidad para determinar una mejoría clínica podría estar descrita en esta cohorte, dada su especificidad. El conteo de las plaquetas muestra un perfil de sensibilidad prometedor; no obstante, la alta influencia de los falsos positivos la hace una prueba poco fiable.

La cuantificación de la proteína C reactiva muestra una sensibilidad del 92 % tanto en la cuantificación temprana como tardía, por lo que es un buen biomarcador para la detección temprana. La cuantificación de la procalcitonina se ve mejor ponderada para la predicción de la sepsis tardía, dada su razón de verosimilitud positiva de 3.75.

Tabla 4: Validez y fiabilidad de los biomarcadores de sepsis neonatal en la cohorte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Biomarcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
Leucocitos (= <5000 cel/mm3): 24 horas	42.00	87.00	71.00	65.00	3.23	0.67
Leucocitos (= <5000 cel/mm3): 72 horas	33.00	93.00	80.00	64.00	4.71	0.72
Neutrófilos (= <1000 cel/mm3): 24 horas	42.00	93.00	83.00	67.00	6.00	0.62
Neutrófilos (= <1000 cel/mm3): 72 horas	31.00	80.00	73.00	61.00	4.78	0.61
Plaquetas (= <150000 cel/mm3): 24 horas	75.00	80.00	75.00	80.00	3.75	0.31
Plaquetas (= <150000 cel/mm3): 72 horas	83.00	80.00	77.00	86.00	4.15	0.21
PCR (= >1.5 mg/dL): 24 horas	92.00	67.00	69.00	91.00	2.79	0.12
PCR (= >1.5 mg/dL): 72 horas	92.00	80.00	79.00	92.00	4.60	0.10
PCT (= >2 ng/dL): 24 horas	67.00	53.00	53.00	67.00	1.43	0.62
PCT (= >2 ng/dL): 72 horas	75.00	80.00	75.00	80.00	3.75	0.31

Tabla 5: Validez y fiabilidad de los biomarcadores de la sepsis neonatal en la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora

Biomarcador (HPBO)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
Leucocitos (= <5000 cel/mm3): 24 horas	25.00	93.00	50.00	81.00	3.57	0.81
Leucocitos (= <5000 cel/mm3): 72 horas	20.00	92.00	42.00	80.00	2.50	0.87
Neutrófilos (= <1000 cel/mm3): 24 horas	18.00	93.00	41.00	80.00	2.57	0.88
Neutrófilos (= <1000 cel/mm3): 72 horas	15.00	93.00	38.00	79.00	2.14	0.91
Plaquetas (= <150000 cel/mm3): 24 horas	57.00	77.00	43.00	86.00	2.48	0.56
Plaquetas (= <150000 cel/mm3): 72 horas	68.00	77.00	46.00	89.00	2.96	0.42
PCR (= >1.5 mg/dL): 24 horas	85.00	62.00	40.00	93.00	2.24	0.24
PCR (= >1.5 mg/dL): 72 horas	75.00	72.00	44.00	91.00	2.68	0.35
PCT (= >2 ng/dL): 24 horas	75.00	61.00	36.00	89.00	1.92	0.41
PCT (= >2 ng/dL): 72 horas	48.00	84.00	46.00	85.00	3.00	0.62

En la tabla 5 se explican los valores de fiabilidad y validez de los biomarcadores para la sepsis neonatal en la cohorte del Hospital Ginecológico Obstétrico Isidro Ayora. El conteo de leucocitos y absoluto de neutrófilos muestra una sensibilidad baja en las 24 y 72 horas (25-20 % para los leucocitos y 18-15 % para el conteo de neutrófilos) y, por consiguiente, un bajo valor predictivo positivo, provocando así que este indicador no sea fiable para la detección temprana de la sepsis neonatal.

La cuantificación de la proteína C reactiva (PCR) muestra un valor predictivo negativo de 93 % y una sensibilidad del 85 % en las primeras 24 horas, indicando una razón de verosimilitud de 0.24, lo que lo hace un biomarcador fiable para la valoración de la sepsis temprana. En esta cohorte, la procalcitonina mostró valores bajos de sensibilidad a las 72 horas, con una razón de verosimilitud de 3, lo cual podría ser prometedor como biomarcador de la sepsis tardía.

DISCUSIÓN

Aspectos epidemiológicos y factores de riesgo

En este estudio se manejaron dos cohortes heterogéneas de recién nacidos, en las que predominó el género masculino, lo cual en estudios como el de Hakeem, Mohsen y Ahmed (2015) se describe como un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de la sepsis neonatal [21]. Además, en nuestras cohortes se encontró una prevalencia de sepsis confirmada por hemocultivo en un rango del 21.8 % al 35.1 %, que permite contrastarlo con los estudios como el de Hakeem, Mohsen y Ahmed (2015), en donde un grupo de control negativo está ausente y, por tanto, no permite la estimación de los indicadores de validación de las pruebas diagnósticas.

En el estudio de Hisamuddin et al. (2015) la estancia en el hospital principalmente se encuentra en un rango de 3 a 42 días, siendo más comunes las estancias cortas de entre 3 y 10 días [22], hecho que ocurre además en nuestro estudio, en el que los participantes en un rango de 43.9 % a 56.5 % tuvieron una hospitalización de 3.1 a 10 días, contados desde su admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, considerando que el ingreso a dicha área supone un riesgo adicional de morbilidad en este grupo de pacientes.

La mortalidad neonatal durante el proceso de estudio estuvo en un rango de 1 a 4 fallecimientos, similar al encontrado en un estudio de validación de reactantes de fase aguda para la identificación temprana de la sepsis neonatal, ejecutado por Kordek et al. (2014), en el que se hallaron seis fallecidos durante la investigación, dato cercano al estimado internacional, por lo que no se observó una variación o discrepancia en este aspecto en relación con otros estudios similares [23].

En nuestras cohortes, una gran mayoría presentaba un peso de 1501 a 2500 gramos, y en un rango del 12.3 % al 26.5 %, un peso menor a 1500 gramos; estos datos se correlacionan con un análisis multicéntrico ejecutado por Kordek et al., cuya media de peso en los recién nacidos con sepsis neonatal fue de 1502 (DE 950) gramos, la cual fue descrita, además, como un factor de riesgo adicional a los principales para el desarrollo de la sepsis neonatal [23]; sin embargo, este hecho no fue observado con frecuencia en nuestras cohortes.

Un factor de riesgo encontrado en nuestras cohortes fue la prematuridad, descrita internacionalmente como un elemento de peligro anexo para la sepsis neonatal temprana y que en los estudios comparados es un factor de inclusión y de revisión para la correlación en los modelos multivariados.

Biomarcadores para la detección temprana de la sepsis neonatal

En nuestras cohortes se consideraron los conteos hematológicos (leucocitos, neutrófilos y plaquetas) y de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) para la estimación de la validez y la fiabilidad de dichos biomarcadores, que permiten la evaluación temprana de la sepsis neonatal.

En el estudio ejecutado por El-Sonbaty et al. (2016) se realizaron conteos celulares de leucocitos y plaquetas, mediante los cuales se determinó una media de 9600 células/mm^3 y de 48 000 plaquetas/mm^3, respectivamente, en los recién nacidos diagnosticados con sepsis neonatal con hemocultivo [13]. Estos hallazgos son distintos alos de nuestro estudio, en el que encontramos una media de leucocitos en ambas cohortes de 5369 células/mm^3 y de 37 350 plaquetas/mm^3 en los recién nacidos con presencia de hemocultivo positivo. Sin embargo, se debe considerar que actualmente estos indicadores no son utilizados por sí solos para la predicción de la sepsis neonatal, sino que se combinan con reactantes de fase aguda para la optimización de la validez y fiabilidad.

Kordek et al. (2014) establecieron la validez y fiabilidad del conteo de leucocitos a las 24 horas de admisión en las salas de cuidados intensivos para el monitoreo y valoración de la sepsis neonatal en los recién nacidos con factores de riesgo. En este estudio la prueba fue positiva, con un valor de corte mayor a 11 900 células/mm3, en el que se encontró una sensibilidad del 51.16 %, una especificidad del 50.68 %, un valor predictivo negativo del 78.13 % y un valor predictivo positivo del 23.16 %. En nuestro estudio, el conteo de leucocitos se ubicó en un punto de corte más bajo para el establecimiento de la prueba positiva, con una sensibilidad del 29 %, una especificidad del 92 %, un valor predictivo positivo del 56 %, un valor predictivo negativo del 79 %, una razón de verosimilitud positiva de 3.63 y negativa de 0.77, por lo que no se considera que el conteo de leucocitos a las 24 horas de admisión permita predecir la sepsis neonatal o su evaluación óptima.

En cuanto a los reactantes de fase aguda, en un

estudio ejecutado por Park et al. (2014) se realizó una comparación entre la cuantificación de la procalcitonina y la proteína C reactiva en pacientes con sepsis sospechada y confirmada a posteriori. En el grupo de sospecha de sepsis, que finalmente tuvo resultados negativos, se obtuvo una media de procalcitonina de 15.64 mg/dL. En nuestro análisis este valor medio fue de 5.33 y 3.07 ng/mL a las 24 y 72 horas en los recién nacidos con sepsis negativa por hemocultivo, en tanto que el valor obtenido en los recién nacidos con sepsis fue de 20.32 y 7.14 ng/mL a las 24 y 72 horas, que son equivalentes a los mostrados en el estudio de Park et al., en el que se describe un valor de 56.27 mg/L en los recién nacidos con sepsis neonatal [24].

En nuestro análisis la procalcitonina alcanza una sensibilidad del 73 %, una especificidad del 61 %, un valor predictivo positivo del 39 %, un valor predictivo negativo del 87 % en un valor de corte de 2 ng/mL; en el análisis de Park et al., se describe una sensibilidad del 72.22 %, una especificidad del 69.32 %, un valor predictivo positivo del 14.4 % y un valor predictivo negativo del 97.2 % en un punto de corte de 1 mg/L [24] que, en consecuencia, son bastante semejantes a los encontrados en nuestras cohortes.

En su estudio, Peidró et al. (2007) evaluaron la cuantificación temprana de la procalcitonina en los recién nacidos con sepsis neonatal y factores de riesgo. La cuantificación de la procalcitonina se realizó a las 12 y 24 horas de admisión, estableciendo un corte de 2 ng/mL. Según este análisis, la sensibilidad fue del 40 %, la especificidad del 76.9 %; el valor predictivo positivo del 7.4 %; el valor predictivo negativo del 96.5 %, la razón de verosimilitud positiva de 1.73 y la negativa, de 0.78[25]. En nuestras cohortes se obtuvieron los siguientes resultados: sensibilidad: 73%; especificidad: 61%; valor predictivo positivo: 39%; valor predictivo negativo: 87%; razón de verosimilitud positiva: 1.87, y razón de verosimilitud negativa: 0.44, observando diferencias en la especificidad respecto al estudio mencionado.

La cuantificación de la proteína C reactiva se ha descrito, además, como un marcador de evaluación de la sepsis tanto temprana como tardía. Park et al. (2014) cuantificaron la proteína C reactiva en los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis, estableciendo un valor de corte de 5 mg/L; la sensibilidad fue del 67.44 %; la especificidad del 73.68 %; el valor predictivo positivo del 42.03 %; el valor predictivo negativo del 88.89 % y un área bajo la curva de 0.801 [24]. En nuestro estudio, en la cuantificación temprana de la proteína C reactiva, en un corte de 1.5 mg/dL, se obtuvieron una sensibilidad del 87 %, una especificidad del 63 %, un valor predictivo negativo del 87 %, un valor predictivo positivo del 39 % y un área bajo la curva de 0.810, resultados que son similares a los del estudio citado.

En un análisis realizado por Hisamuddin et al. (2015) se revisó la fiabilidad de la proteína C reactiva cuantificada a las 72 horas en los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis. En este estudio se obtuvieron los siguientes resultados para la cuantificación de la proteína C reactiva a las 72 horas: una sensibilidad del 76.92 %, una especificidad del 53.49 %, un valor predictivo positivo del 80 %; un valor predictivo negativo del 48.94 % [22] en contraste con lo obtenido en nuestras cohortes en un valor de corte de 1.5 mg/dL: sensibilidad del 79 %, especificidad del 73 %, valor predictivo negativo del 93 %, y valor predictivo positivo del 50 %, siendo parcialmente similares, lo que indica que la proteína C reactiva puede descartar enfermos con sepsis neonatal e incluso predecir el pronóstico.

CONCLUSIONES

El conteo de leucocitos, neutrófilos y plaquetas no es un biomarcador válido o fiable para la detección precoz de la sepsis neonatal frente a los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, que muestran una mejor correlación con el estándar de oro y la fiabilidad sin la interferencia amplia de los falsos positivos.

CONFLICTO DE INTERÉS

La autora declara no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

Propio de la autora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah BA, Padbury JF. “Neonatal sepsis an old problem with new insights”. Virulence. 2014; 5 (1): 163–71.
2. Ministerio de Salud Pública. “Sepsis neonatal”. Vol. 1, Guía de Práctica Clínica. 2015.
3. Van Herk W, Stocker M, Van Rossum AMC. “Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use”. J Infect [Internet]. 2016; 72: s77–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.026
4. Ye Q, Du LZ, Shao WX, Shang SQ. “Utility of cytokines to predict neonatal sepsis”. Pediatr Res. 2017; 81 (4): 616–21.
5. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. “Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview”. Microb Pathog [Internet]. 2017; 107: 234–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042
6. Bhandari V. “Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis”. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014; 3 (3): 234–45.
7. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. “Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review”. J Matern Neonatal Med. 2018; 31 (12): 1646–59.
8. Baruti-gafurri Z, Zhubi B, Begolli L. “The

Importance of Determining and C Reactive Protein in Different". Bosn J Basic Med Sci. 2010; 10 (1): 60–4.
9. Romero MC. "Marcadores biológicos de infección neonatal". Soc Pediatría Astur Cantab Castilla y León [Internet]. 2011; 51: 114–7. Available from: https://www.sccalp.org/ documents/0000/1734/ BolPediatr2010_51_114-117.pdf
10. Bar D, Barto D, Maj N, Barto D. "Markers of Seps Sis in N Ewborns" I Ntensiv. 22 (1): 24–30.
11. Barba Evia JR. "Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis". Rev Mex Patol Clin. 2008; 55 (3): 157–67.
12. Sánchez-Garduño J. "Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio". Rev Latinoam Patol Clínica. 2016; 63 (3): 148–54.
13. El-Sonbaty MM, AlSharany W, Youness ER, Mohamed NA, Abdel-Hamid TA, Abdel-Razek A-RA. "Diagnostic utility of biomarkers in diagnosis of early stages of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit in Egypt". Egypt Pediatr Assoc Gaz [Internet]. 2016; 64 (2): 91–6. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/ retrieve/pii/S1110663815300 100
14. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. "Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review". Infect Dis (Auckl). 2015; 47 (3): 117–24.
15. Çelik HT, Portakal O, Yi□it Ş, Hasçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. "Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis". Pediatr Int. 2016; 58 (2): 119–25.
16. Gilfillan M, Bhandari V. "Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines". Early Hum Dev. 2017; 105: 25–33.
17. Yang AP, Liu J, Yue LH, Wang HQ, Yang WJ, Yang GH. "Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis". Clin Chem Lab Med. 2016; 54 (2): 345–51.
18. Bustos B R, Araneda C H. "Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento". Rev Chil Infectología [Internet]. 2012; 29 (5): 511–6. Available from: http://www.scielo.cl/ scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10 182012000600005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
19. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. "Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis". Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012; 4 (1).
20. González Rangel D, Camacho Moreno G, Quintero Guevara O. "Procalcitonina como Marcador de Sepsis en Niños". Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2011; 64 (2): 215–21.
21. Mohsen AHA, Kamel BA. "Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis". Electron Physician [Internet]. 2015; 7 (4): 1190–5. Available from: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC4578539/?tool=pubmed%0Ahttp://dx.doi.org/10.14661/2015.1190-1195
22. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. "Validity of c-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis". Pakistan J Med Sci. 2015; 31 (3): 527–31.
23. Kordek A, Nikodemski T, Rudnicki J, Podraza W. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates (Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny w porównaniu ze stężeniem biał). 2014; 1516–23.
24. Park IH, Lee SH, Yu ST, Oh Y. "Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis". Korean J Pediatr. 2014; 57 (10): 451–6.
25. Pastor Peidró JA, De González Dios J, Urán Moreno MM, García Avilés B, De La Morena Campillo A, Moya Benavent M. "Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección". An Pediatr [Internet]. 2007; 67 (6): 530–5. Available from: http://dx.doi.org/ 10.1016/S1695-4033(07)70799-3