

Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz

Prognostic value of some clinical laboratory examinations related to an early bacterial neonatal infection

Tania Roig Álvarez,^I Addis Martínez Enríquez,^{II} Antonio Santurio Gil,^{III} Ana Julia Fernández Rodríguez^{IV}

^I Especialista de II Grado en Neonatología y de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Instructor. Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro». Colaboradora del Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí». La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Neonatología y Medicina General Integral. Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro». La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de II Grado en Pediatría (Neonatología). Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro». La Habana, Cuba.

^{IV} Técnica de Laboratorio Clínico. Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro». La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El diagnóstico microbiológico de la infección neonatal de inicio precoz es complejo. En la mayoría de los recién nacidos se inicia el tratamiento ante la sospecha clínica y la positividad de algunos reactantes de fase aguda y el hemograma.

MÉTODOS. Se analizó el valor predictivo utilizando como método de referencia el hemocultivo periférico o el hallazgo anatomopatológico de infección de algunos exámenes de laboratorio clínico de forma aislada. El estudio se realizó en el total de los casos, 32 neonatos con infección de inicio precoz probada y probable, y por localización de la infección.

RESULTADOS. Ni la proteína C-reactiva positiva ni las alteraciones de los leucocitos totales fueron buenos predictores de sepsis de inicio precoz de cualquier localización. La trombocitopenia impresionó ser un marcador competente pero no

resultó así al calcular el intervalo de confianza al 95 %. Al excluir la localización pulmonar, la proteína C-reactiva positiva se convirtió en un marcador competente. Ninguno de los neonatos con infección pulmonar probada tuvo resultados positivos en los exámenes clínicos realizados.

CONCLUSIONES. No se cuenta de momento con ninguna prueba de laboratorio clínico capaz de predecir con certeza la presencia de infección de inicio precoz de cualquier localización. La proteína C-reactiva cualitativa es un marcador competente de infección precoz del torrente sanguíneo y de meninges en los neonatos.

Palabras clave: Infección neonatal precoz, marcadores de sepsis, diagnóstico, sepsis neonatal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Microbiological diagnosis of neonatal infection of early onset is complex. In most of newborns diagnosis is started if there is a clinical suspicion and the positivity of some acute-phase reactants and the hemogram.

METHODS: Prognostic value was analyzed using as reference method the peripheral hemoculture or the pathological anatomy findings of infection in some of clinical laboratory examinations in an isolated way. Study was performed in all the cases, in 32 neonates presenting with a proven and probable early onset infection, and by infection localization.

RESULTS: Neither positive reactive C protein nor total white cells alterations were good predictors of an early onset sepsis of any localization. Thrombocytopenia was a significant marker but not to estimate the 95%-confidence index (CI). In the exclusion of pulmonary localization, the positive reactive C protein became a significant marker. In none of neonates presenting a proven pulmonary infection it had positive results in clinical examinations performed.

CONCLUSIONS: For the moment is not available a laboratory test able to predict with accuracy the presence of an early onset infection of any localization. Qualitative reactive C protein is a significant marker of an early infection of bloodstream and the meninges in neonates.

Key words: Early neonatal infection, sepsis markers, diagnosis, neonatal sepsis.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de infección neonatal de inicio precoz es complejo. Se define como la infección relacionada con microorganismos adquiridos en el parto y los síntomas y signos clínicos se manifiestan, según las normas cubanas, en las primeras 96 h de la vida.¹ En algunos países el límite de la infección de inicio precoz se ha fijado en las 72 h o la semana de vida.^{2,3}

Los síntomas y signos clínicos son inespecíficos y a ello se suma el hecho de que los hemocultivos convencionales tienen una sensibilidad baja, aproximadamente entre el 30 y 40 %, y los resultados se obtienen después de 48 a 72 h de la

inoculación.^{4,5} Esta baja sensibilidad se relaciona fundamentalmente con los pequeños volúmenes de sangre que se extraen (aproximadamente entre 0,5 y 1 mL), sobre todo en los recién nacidos de muy bajo peso, que son los más afectados por esta entidad, y con el uso de antibióticos profilácticos en la madre durante el parto.⁴

El diagnóstico presuntivo de infección neonatal de inicio precoz se realiza teniendo en cuenta 3 elementos:^{1,2,5}

1. Los signos clínicos sugestivos de infección: inestabilidad de la temperatura, alteraciones en la frecuencia cardíaca persistente, aumento de la frecuencia respiratoria acompañada de quejido, retracciones o desaturaciones, alteraciones del estado mental, intolerancia a la leche, llenado capilar enlentecido e hipotensión arterial.
2. La presencia de factores de riesgo materno: edad gestacional < 37 semanas, temperatura materna intraparto ≥ 38 °C y rotura prematura de membranas ≥ 18 horas.
3. La positividad de algunos marcadores bioquímicos y hematológicos: leucocitosis $> 34 \times 10^9/L$; leucopenia $< 5 \times 10^9/L$; neutrófilos inmaduros > 10 %; relación inmaduros/totales $> 0,2$; trombocitopenia $< 100\ 000 \times \text{mm}^3$; proteína C-reactiva > 10 mg/dL; procalcitonina $> 8,1$ mg/dL; IL-6 o IL-8 > 70 pg/mL; reacción en cadena de la polimerasa del gen *16Sr-RNA* positiva y lactato plasmático > 3 mmol/L.

Los marcadores bioquímicos en el período neonatal precoz tienen limitada sensibilidad y especificidad, en parte por la inmadurez inmunológica fisiológica de esta etapa, que provoca resultados falsos negativos, y por la presencia de otras afecciones neonatales en los primeros días de vida, como el síndrome de dificultad respiratoria grave, la hipoxemia, la aspiración de líquido amniótico meconial y los traumatismos del parto, los cuales pueden producir resultados falsos positivos.⁶⁻⁹

Además pueden observarse alteraciones en los marcadores hematológicos, por ejemplo, neutropenia en neonatos de madres con preeclampsia, por efecto de hormonas de estrés que afectan el egreso de las células marginales o de las reservas de la médula.¹⁰

Se considera ideal una prueba diagnóstica, si tiene una probabilidad del 100 % de detectar los verdaderos positivos (sensibilidad), una probabilidad mayor del 85 % de detectar los verdaderos negativos (especificidad), una probabilidad mayor del 85 % de que si el estudio es positivo el individuo sea enfermo (valor predictivo positivo) y una probabilidad del 100 % de que si la prueba es negativa el individuo sea sano (valor predictivo negativo).¹¹ Una prueba diagnóstica se puede al menos considerar competente, si tiene una especificidad y un valor predictivo positivo mayor del 80-85 %¹² y algunos consideran que un marcador de sepsis con alta sensibilidad y valor predictivo negativo permite detectar y tratar precozmente a los neonatos con sepsis, y disminuir con ello la mortalidad.^{6,12}

En los servicios de neonatología de Ciudad de La Habana se cuenta con pocos marcadores bioquímicos de infección, y no se ha estudiado el valor predictivo de infección neonatal de inicio precoz de estos ni de los marcadores hematológicos disponibles. Por esta razón se decidió realizar esta investigación en el Servicio de Neonatología del Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro».

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, inicialmente de prevalencia, para identificar a todos los neonatos con presunta infección de inicio en las primeras 72 h de la vida, nacidos en el Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro», en Ciudad de La Habana, entre enero de 2007 y julio de 2008. Posteriormente se diseñó un estudio caso-control, donde se asignaron como casos a los neonatos con infección probada y como controles a los recién nacidos con infección probable. El universo de estudio estuvo constituido por 32 neonatos (11 casos y 21 controles), que cumplieron con los siguientes criterios diagnósticos con los que internacionalmente se define la sepsis en los neonatos, adaptados a las posibilidades existentes en el servicio:^{2,13}

- Infección primaria del torrente sanguíneo probada: presencia de signos y síntomas sugestivos de infección (inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca >180 x min o ≤ 100 x min, apneas o síndrome de dificultad respiratoria con quejido retracción o desaturación, alteraciones del estado mental, intolerancia a la leche, hipotensión, llenado capilar enlentecido), con hemocultivo positivo y sin foco de infección identificable.
- Infección primaria del torrente sanguíneo probable: presencia de signos y síntomas sugestivos de infección con al menos 2 exámenes de laboratorio alterados (leucocitosis $> 30 \times 10^9/L$; leucopenia $< 5 \times 10^9/L$; neutropenia $< 1500 \times 10^9/L$; neutrófilos inmaduros $> 10 \%$; relación inmaduros/totales $> 0,2$; trombocitopenia $< 100\ 000 \times \text{mm}^3$; proteína C-reactiva cualitativa positiva, acidosis metabólica), con hemocultivo negativo y sin foco de infección identificable.
- Bronconeumonía probada: presencia de signos y síntomas sugestivos de infección, radiografía de tórax con lesiones densas de distribución irregular o condensaciones localizadas o presencia de broncograma aéreo (descartando el edema pulmonar, la aspiración de líquido amniótico meconial y la enfermedad de membrana hialina), con alteraciones del leucograma o sin ellas, o reactantes de fase aguda, con hemocultivo positivo o cultivo cualitativo positivo de secreciones traqueales en las primeras 12 h de vida.
- Bronconeumonía probable: lo anterior con hemocultivo negativo o cultivo cualitativo negativo de secreciones traqueales en las primeras 12 h de vida.
- Meningoencefalitis bacteriana probada: síndrome clínico compatible (inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca >180 x min o ≤ 100 x min; apneas o síndrome de dificultad respiratoria con quejido retracción o desaturación, intolerancia a la leche, hipotensión, llenado capilar enlentecido, frialdad distal, ictericia, letargia o irritabilidad, temblores, convulsiones, hipotonía, hiporreflexia, fontanela abombada, llanto agudo), más aislamiento de un patógeno del líquido cefalorraquídeo (LCR) o de hemocultivo y LCR citoquímico anormal compatible con infección (uno o más de los siguientes: leucocitos $> 30 \times 10^{-6}$ con predominio de neutrófilos; proteínas > 170 g/L en neonatos a término, > 150 g/L en pretérminos; glucosa $< 1,9$ mmol/L en neonatos a término, $< 1,3$ mmol/L en pretérminos; relación glucosa LCR/glicemia $< 0,5$ en neonatos a término, $< 0,75$ en pretérminos).
- Meningoencefalitis bacteriana probable: síndrome clínico compatible, con LCR citoquímico anormal y sin aislamiento de patógeno del LCR o hemocultivo.

Los marcadores hematológicos y bioquímicos analizados (variables) fueron: conteo de leucocitos totales, considerando como positivo valores por debajo de $5 \times 10^9/L$ o

superiores a $30 \times 10^9/L$; porcentaje de neutrófilos inmaduros, considerando como valor positivo $> 10 \%$; relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales, considerando como valor positivo la relación mayor de 0,2; conteo de plaquetas, considerando como trombocitopenia la presencia de menos de $100\ 000$ plaquetas $\times \text{mm}^3$ y proteína C-reactiva cualitativa clasificada como positiva y negativa. Se escogieron los valores más alterados durante la fase activa del episodio sugestivo de infección, teniendo en cuenta que las alteraciones leucocitarias y la positividad de la proteína C-reactiva son marcadores tardíos de sepsis.

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los neonatos, del libro de registro de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica y del libro de registro de exámenes microbiológicos del Departamento de Microbiología, del Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro».

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas descriptivas de resumen: de tendencia central (media, mediana, moda), de dispersión (desviación estándar, valor mínimo y máximo) además de tasas, frecuencias absolutas y relativas. Se compararon algunas medias de las variables cuantitativas continuas mediante la prueba t y algunas proporciones de las variables cualitativas mediante la prueba Z .

Se utilizó el método del valor predictivo utilizando como método de referencia el hemocultivo periférico o el hallazgo anatomopatológico de infección, para precisar la certeza diagnóstica de algunos exámenes de laboratorio clínico de forma aislada, en general y según localización. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) y se determinó el intervalo de confianza (IC).

En todos los casos se utilizó un nivel de significación estadística del 95% , para $p < 0,05$. La base de datos y el procesamiento estadístico se realizaron con la ayuda de Microsoft Excel de Office 2003 y el programa Epidat, versión 3.1.

RESULTADOS

Se identificaron 32 neonatos con presunta infección en las primeras 72 h de la vida, de los cuales el $34,4 \%$ (11/32) tuvo infección probada.

En la [figura 1](#) se muestra la distribución de neonatos según la localización sugestiva de la infección. Se halló un predominio de la infección del torrente sanguíneo seguida de la pulmonar; en la primera la positividad del hemocultivo fue del 44% (7/16) y en el caso de la localización pulmonar hubo aislamiento de microorganismos en el hemocultivo o diagnóstico anatomopatológico de neumonía en el 20% (3/15). Se incluyó en el estudio un caso con diagnóstico de meningoencefalitis, en el que se pudo aislar el microorganismo en el hemocultivo, pero no en el LCR.

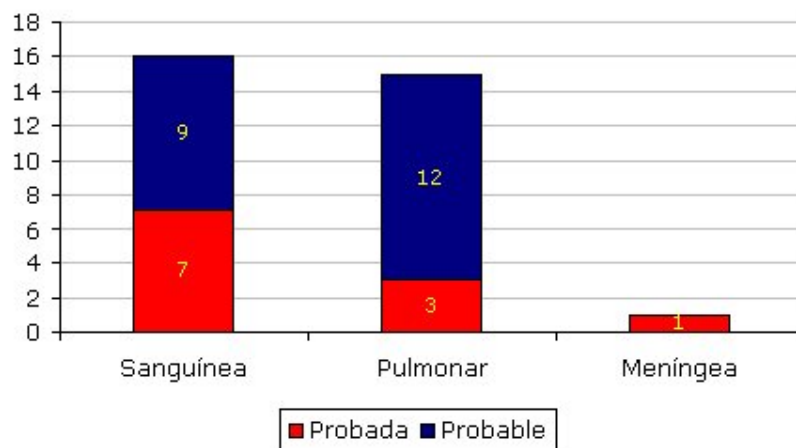


Figura 1. **Distribución de neonatos con infección precoz probada y probable según localización.**

Fuente: Estadísticas y archivo del Hospital «Ramón González Coro».

En la tabla 1 se resumen los valores medios o el porcentaje de positividad de los marcadores analizados, así como las diferencias entre los neonatos con infección probada (casos) y los neonatos con infección probable (controles). No se encontraron diferencias significativas entre las medias del conteo de leucocitos, porcentaje de inmaduros, relación inmaduros-neutrófilos totales y conteo de plaquetas, ni diferencias estadísticamente significativas en la proporción de positividad de la proteína C-reactiva entre ambos grupos.

Tabla 1. **Valores de marcadores de laboratorio clínico por grupos**

Marcador	Infección probada (n = 11)	Infección probable (n = 21)	p
Leucocitos totales $10^9/L$	media 10,9	media 9,8	0,5423
Porcentaje de neutrófilos inmaduros	media 0,545	media 0,857	0,7060
Relación neutrófilos inmaduros/totales	media 0,008	media 0,029	0,3879
Plaquetas $x mm^3$	media 153 273	media 163 909	0,3927
Proteína C-reactiva positiva	n = 6 % 54,5	n = 6 % 28,6	0,2905

Fuente: Estadísticas y archivo del Hospital «Ramón González Coro».

En la [figura 2](#) se muestra el porcentaje de positividad de los exámenes de laboratorio clínico analizados por grupos. Las alteraciones de los leucocitos fueron más frecuentes en los neonatos con infección probable (14,3 % frente a 9,1 %) y ningún recién nacido (RN) con sepsis probada tuvo una relación de neutrófilos inmaduros/totales mayor de 0,2 ni un porcentaje de neutrófilos inmaduros superior al 10 %. Por esta razón, no se pudo determinar el valor predictivo de infección

neonatal de estos dos marcadores. Solo se observó trombocitopenia en los neonatos con infección probada (9,1 %) y la positividad de la proteína C-reactiva fue mayor también en este grupo (54,5 % frente a 28,6 %).

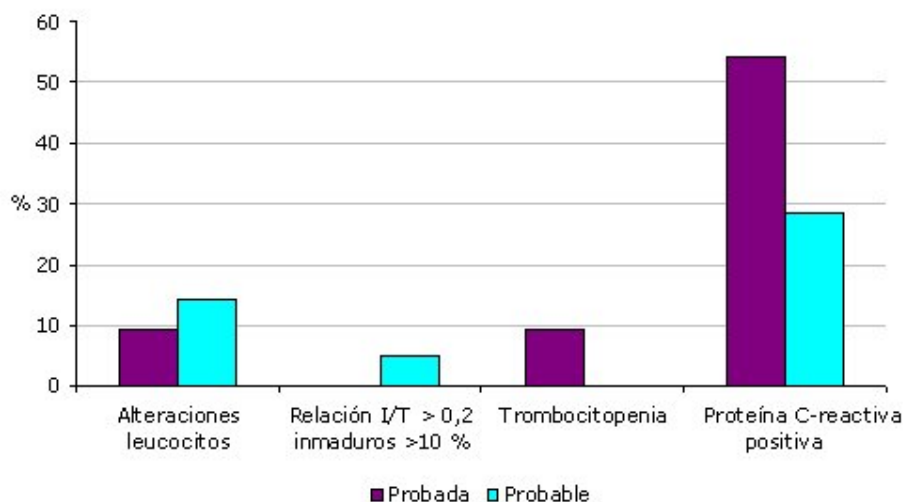


Figura 2. **Positividad de los exámenes de laboratorio clínico según grupos.**

Fuente: Estadísticas y archivo del Hospital «Ramón González Coro».

En la tabla 2 se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los marcadores que finalmente pudieron analizarse para valorar la infección de inicio precoz de cualquier localización, tomando como prueba de referencia el hemocultivo periférico o el diagnóstico anatomopatológico de infección localizada. Ni la proteína C-reactiva positiva ni las alteraciones de los leucocitos totales fueron buenos predictores de sepsis de inicio precoz de cualquier localización (valor mínimo del intervalo de confianza [IC] del 95 % < del 80 % para sensibilidad, especificidad, VPP y VPN). La trombocitopenia impresionó ser al menos un marcador competente de sepsis de cualquier localización (especificidad 100 % y VPP 100 %); sin embargo, al calcular el IC del 95 % no resultó serlo, pues el valor mínimo del VPP fue menor del 80 % (IC 95 % 50-100).

Tabla 2. **Valor predictivo de algunas pruebas de laboratorio (IC 95 %)**

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR positiva	54,55 (20,57 - 88,52)	71,43 (49,73 - 93,13)	50 (17,54 - 82,46)	75 (53,52 - 96,48)
Alteraciones leucocitos totales	9,09 (0 - 30,63)	85,71 (68,37 - 100)	25 (0 - 79,93)	64,29 (44,75 - 83,82)
Trombocitopenia	9,09 (0 - 30,63)	100 (97,62 - 100)	100 (50 - 100)	67,74 (49,67 - 85,81)

PCR: proteína C-reactiva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
Fuente: Estadísticas y archivo del Hospital «Ramón González Coro».

Al excluir la localización pulmonar ocurrió lo mismo que con las alteraciones en los leucocitos totales y la trombocitopenia. No obstante, la proteína C-reactiva positiva se convirtió en un marcador competente (especificidad 100 %, IC 95 % 94,44-100; VPP 100 %, IC 95 % 91,87-100) para el diagnóstico de bacteriemia primaria e infección del sistema nervioso central (SNC), como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. **Valor predictivo de algunas pruebas de laboratorio en neonatos con infección precoz localizada en el torrente sanguíneo y en las meninges (IC 95 %)**

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR positiva	75 (38,74 - 100)	100 (94,44 - 100)	100 (91,67 - 100)	81,82 (54,48 - 100)
Alteraciones leucocitos totales	12,50 (0 - 41,67)	66,67 (30,31 - 100)	25 (0 - 79,93)	46,15 (15,21 - 77,11)
Trombocitopenia	12,50 (0 - 41,67)	100 (94,44 - 100)	100 (50 - 100)	56,25 (28,82 - 83,68)

PCR: proteína C-reactiva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
Fuente: Estadísticas y archivo del Hospital «Ramón González Coro».

Ninguno de los neonatos con infección pulmonar probada tuvo resultados positivos en los exámenes clínicos realizados.

DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento precoz de los recién nacidos con presunta sepsis es esencial para prevenir complicaciones graves; el uso de antimicrobianos únicamente sobre la base de la existencia de factores de riesgo y la presencia de signos de sepsis puede resultar en un sobretratamiento que debería evitarse en la era de la multirresistencia antimicrobiana.^{11,14} Contar con pruebas diagnósticas rápidas que ayuden a diferenciar a los neonatos infectados de los no infectados, sobre todo en el período neonatal temprano, tiene un gran impacto en los cuidados neonatales.¹⁴

Esta investigación tuvo como principal limitación un pequeño universo de neonatos. Los marcadores hematológicos analizados (conteo total de leucocitos, porcentaje de inmaduros totales, relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales y conteo de plaquetas) no fueron buenos predictores de infección neonatal de inicio precoz, pues no cumplieron con los requisitos de marcador ideal¹¹ (sensibilidad 100 %, especificidad > 85 %, VPP > 85 % y VPN 100 %), ni siquiera de marcador competente¹² (especificidad y VPP > 85 %).

Se reporta que las alteraciones leucocitarias son marcadores tardíos de infección, y no son lo suficientemente sensibles para el diagnóstico temprano de sepsis.¹⁶ La sensibilidad y especificidad de estas varía según los criterios usados para definir la

presencia o no de infección y el número de neonatos analizados, y pueden tener valores del 17-90 % y 31-100 %, respectivamente.¹⁵

En el servicio donde se realizó el estudio, solo se encuentra disponible la proteína C-reactiva cualitativa, entre todos los marcadores bioquímicos que se utilizan para el diagnóstico de sepsis neonatal (proteína C-reactiva, procalcitonina, IL6 e IL8). Esta prueba es un marcador específico pero tardío de infección y su realización seriada cuantitativa es muy beneficiosa para el diagnóstico y para evaluar el progreso del tratamiento antimicrobiano.⁶ Tiene como limitación el poder arrojar resultados falsos negativos en el período neonatal precoz de recién nacidos prematuros, en las primeras 12 h de inicio de la infección, en los trastornos de la función de macrófagos, monocitos y citocinas, en el daño hepatocelular grave y en la hipocalcemia.¹⁶ A su vez, pueden observarse resultados falsos positivos en el síndrome de aspiración meconial, en la necrosis de tejidos y después de la vacunación y la cirugía.^{6,7}

En este estudio la proteína C-reactiva no fue un buen marcador de sepsis precoz al incluir todas las localizaciones; sin embargo, al excluir la localización pulmonar este marcador cumplió los criterios de marcador competente para el diagnóstico de infección primaria del torrente sanguíneo y para la infección del SNC, aun cuando los casos de neumonía precoz evolucionaron con signos clínicos de sepsis grave.

Los resultados obtenidos en otras investigaciones sobre el valor predictivo de la proteína C-reactiva de la sepsis en los neonatos son diversos. Ng PC⁶ encontró en recién nacidos de muy bajo peso que la proteína C-reactiva es un marcador al menos competente para el diagnóstico de sepsis (especificidad 93-96 % y VPP 95-100 %) y Benitz y colaboradores¹⁷ encontraron que la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de esta prueba usando el nivel más alto de las determinaciones seriadas para el diagnóstico de sepsis precoz en neonatos fueron de 80,8-94,3 %; 67,7-73,4 %; 2,2-7,7 % y 99,5-98,8 %, respectivamente.

Otro estudio muestra una sensibilidad de este marcador del 55,6 % y una especificidad del 89,9 %, que fue comparada con el valor predictivo de la procalcitonina y arrojó una sensibilidad y especificidad de 88,9 % y 65,2 %, respectivamente.¹⁸ Se ha comparado además la utilidad de la proteína C-reactiva y del amiloide A sérico, y se ha encontrado este último como mejor predictor.¹⁹

En esta casuística, el 34,4 % (11/32) de los neonatos con signos clínicos sugestivos de infección de inicio precoz tuvieron resultados positivos del hemocultivo periférico, y 2 neonatos (fallecidos) tuvieron además diagnóstico anatomopatológico de infección pulmonar. Este hecho concuerda con lo documentado por Fischer y otros,⁴ quienes estimaron que 1 mL de sangre cultivada tiene una sensibilidad de alrededor del 30-40 % y que se incrementa a un 70-80 % si se cultivan 3 mL.

En la mayoría de los servicios de neonatología de la Ciudad de La Habana, para los hemocultivos se extrae 1 mL de sangre total y es posible que en los neonatos con peso menor de 1500 g se extraiga una cantidad menor. Hasta el momento se cuenta solo con métodos convencionales para el procesamiento de las muestras. Si se tiene en consideración que la forma clínica documentada más frecuente de sepsis de inicio precoz es la bronconeumonía, en la cual la sensibilidad del hemocultivo es menor, se están diagnosticando con certeza menos infecciones precoces que las reales.

Por otro lado, con el uso de antimicrobianos ante la presencia de signos clínicos inespecíficos y factores de riesgo materno y las limitaciones de marcadores

bioquímicos predictores de infección, se corre el riesgo de usar indiscriminadamente antibióticos y favorecer la multirresistencia.

En resumen, de momento no contamos con prueba alguna de laboratorio clínico capaz de predecir con certeza la presencia de infección de inicio precoz de cualquier localización. La proteína C-reactiva cualitativa parece ser un marcador competente de infección precoz del torrente sanguíneo y del SNC en los neonatos. Se necesita contar con otros marcadores bioquímicos de sepsis para identificar a los recién nacidos con mayor probabilidad de estar infectados, y con medios automatizados de diagnóstico microbiológico para incrementar los aislamientos y acortar el tiempo de detección de los patógenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domínguez F, Moreno O, Lagarde G, Santurio G, Días M, Valdés R. Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1999.
2. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3)[Suppl.]:S45-9.
3. Porter RS, Klapan JL, Beeers MH, editors. Neonatal sepsis. En: Porter RS, Klapan JL, Beeers MH, editors. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 18th ed. Internet edition. New Jersey: Merck & Co., Inc; copyright 2006-2007 [citado el 6 de septiembre del 2007]. Disponible en: <http://www.merck.com/mmpe/sec19/ch279/ch279m.html>
4. Fischer JE, Seifarth FG, Baenziger O, Fancono S, Nadal D. Hindsight judgment on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children. *Eur J Pediatr.* 2003;162:840-3.
5. Hasana AS, Uppalb P, Aryab S, Capoorra MR, Naira D, Chellanib H, *et al.* Comparison of BacT/Alert microbial detection system with conventional blood culture method in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis. J* 2008; 3:21-5.
6. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Wong MY, Wong M, Wong RPO, *et al.* Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:221-7.
7. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselki V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92(3):431-5.
8. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):209-12.
9. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonina for sepsis diagnosis in premature infants [correspondence]. *Lancet* 1998;351:12112.

10. Kurlat I. Sepsis neonatal. Tratamiento no antibiótico en sepsis neonatal. En: Solas A, Rogido M, autores. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2001. p.722-5.
11. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:229-35.
12. Ng PC, Li K, Wong RPO, Chui KM, Wong AE, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. Pediatr Res 2002;51(3):296303.
13. Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(3)[Suppl.]:S14-8.
14. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:208-12.
15. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. Pediatr Infect Dis J 1995;14:362-6.
16. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Susuki M, *et al.* Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. Pediatrics International 1999;41:496-9.
17. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics* 1998;102:e41 [citado el 24 de agosto del 2008]. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/4/e41>
18. Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. Singapore Med J. 2008;49(3):204-8.
19. Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. J Perinatol. 2007;27(5):297-302.

Recibido: 26 de marzo de 2009.

Aprobado: 16 de abril de 2009.

Tania Roig Álvarez. Hospital Ginecoobstétrico Docente «Ramón González Coro». Calle 21 entre 4 y 6, Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: tania.roig@infomed.sld.cu