

Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal

Predictive Value of the Complete Blood Count (CBC) in Neonatal Sepsis

Mesquita Mirta, Avalos Sonia, Godoy Laura, Alvarez Elizabeth⁽¹⁾.

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de sepsis neonatal sigue siendo un desafío por no existir prueba laboratorial única y confirmatoria. **Objetivo:** Realizar un análisis del hemograma, herramienta de diagnóstico accesible en los hospitales públicos y valorar su utilidad en la sepsis neonatal. **Metodología:** Estudio de pruebas diagnósticas, desarrollado en el Hospital General Pediátrico (HGP) “Niños de Acosta Ñu”, del 1° de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2009. Se analizaron las historias clínicas de Recién Nacidos (RN) con diagnóstico clínico de sepsis corroborado por dos hemocultivos positivos. Se analizó el hemograma tomado como método auxiliar de diagnóstico. Se comparó con un grupo control, dados de alta sin sospecha de infección. Se utilizó la prueba de chi cuadrado, comparación de medias por pruebas no paramétricas y la curva operativa dependiente del operador (ROC). **Resultados:** Desde enero del 2008 a diciembre del 2009 ingresaron 209 RN en Urgencias y Terapia Intensiva Pediátrica del HGP. Tuvieron hemocultivo positivo 30 pacientes ingresados al estudio. Presentaron leucopenia 13 % (4/30) en el grupo de sepsis vs 10% (4/40) en el grupo control, leucocitosis 23% (7/30) en el grupo sepsis vs 35 % (14/40) en el grupo control. La leucopenia tuvo una S = 13% E= 90% VPP 50% y VPN 58%. El CP+ de 3 y CP- de 0,96. Solo 13 % presento neutropenia 4/30 del grupo sepsis y 12,5% (5/40) del grupo control, neutrofilia (>17500) se observo en el 41 %, (13/30) grupo sepsis y 40% (16/40) del grupo control. Considerando la S,E VPP,VPN y CP para cada uno de los puntos de cortes, se tuvo, para neutropenia S 13%,E 87%, VPP 44% VPN 57%; CP+ 1;CP- 1. Neutrofilia S 43 %,E 80 %; VPP 44% VPN 58% CP+ 2; CP- 0,71. Las plaquetas también fueron analizadas, se encontró plaquetopenia (<150000) en el 20 %, (11/30) en el grupo sepsis, y frente a 7,5% (3/40) en el grupo control). Las plaquetas en promedio en el grupo con sepsis fue 200.000±139.897 vs grupo control 340.825±15.0417 (p=0,0002) Para la plaquetopenia la S 36%,E de 92 %;VPP 78%; VPN 66%;CP+ 4,5 y CP- de 0,6. El análisis de los verdaderos positivos y los falsos positivos con la curva ROC mostró un área bajo la curva para los leucocitos de 0,50 (IC95% 0,36 - 0,65), para los neutrófilos 0,57 (IC 95% 0,43 - 0,71) y para las plaquetas 0,76 (IC 95% 0,64 - 0,88). **Conclusión:** El hemograma en forma aislada resultó poco útil para el diagnóstico de sepsis neonatal, sí la presencia de

ABSTRACT

Introduction: Diagnosis of neonatal sepsis remains a challenge. There is no single laboratory test to confirm diagnosis. In recent years the usefulness of various markers has been investigated, but always in conjunction with blood count values (white count, neutrophils etc.). **Objective:** The purpose of this study is to analyze the complete blood count, a diagnostic tool available in almost all public hospitals, and assess its usefulness in neonatal sepsis. **Methodology:** A study of diagnostic tests performed at the Niños of Acosta Nu General Pediatric Hospital between January 1, 2008 and December 31, 2009. We analyzed the medical records of newborns clinically diagnosed with sepsis and confirmed by two positive blood cultures. The CBC taken was analyzed as an auxiliary method of diagnosis. **Results:** 209 newborns were admitted through the hospital's emergency or pediatric multidisciplinary intensive care units. A study group was formed of the 30 patients with positive blood cultures and a control group from 40 patients with no suspected infection. In the sepsis group leucopenia was shown in 13% (4/30) vs. 10% (4/40) in the control group while leukocytosis was seen in 23% (7/30) of the sepsis group vs. 35% (14/40) in the control group. For leucopenia sensitivity was 13%, specificity 90%, positive predictive value (PPV) 50%, and negative predictive value (NPV) 58%. The positive probability ratio was 3 and negative probability ratio 0.96. In the sepsis group, only 13% (4/30) presented neutropenia vs. 12.5% (5/40) in the control group; neutrophilia (>17500) was observed in 41% (13/30) of the sepsis group and 40% (16/40) of the control group, while in regard to the cutoff points, for neutropenia sensitivity was 13%, specificity 87%, PPV 44%, NPV 57%, positive probability ratio 1, and negative probability ratio 1, while for neutrophilia sensitivity was 43%, specificity 80%, PPV 44%, NPV 58% positive probability ratio 2, and negative probability ratio 0.71. Platelets were also analyzed, with thrombocytopenia (<150,000) found in 20% (11/30) in the sepsis group vs. 7.5% (3/40) in the control group. The average platelet counts in the sepsis group was 200,000±139,897 while in the control group it was 340,825±15.0417 (p= 0.0002). For thrombocytopenia sensitivity was 36%, specificity 92%, PPV 78%, NPV 66% positive probability ratio 4.5 and negative probability ratio 0.6. Analysis of true positives and false positives using the ROC

1. Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu” - Reducto San Lorenzo-Paraguay.

Correspondencia: Dra. Mirta Mesquita. E-mail: mirtanmr@gmail.com

Artículo recibido el 16 de Febrero de 2011, aceptado para publicación el 10 de Marzo de 2011.

plaquetopenia resultó ser un elemento útil para dicho diagnóstico.

Palabras claves: Sepsis neonatal, diagnóstico, hemograma, plaquetopenia.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la principal causa de morbi-mortalidad en el período neonatal. Ocurre alrededor del 25% de los neonatos de muy bajo peso⁽¹⁾. En países en vías de desarrollo su letalidad contribuiría entre el 30% y 40% de las muertes de recién nacidos, en la estructura de la mortalidad neonatal⁽²⁾. Ella puede ser la causa primaria que afecta al recién nacido, pero frecuentemente es una causa secundaria que se adiciona a otras patologías de base. Se ve favorecida por la vulnerabilidad del recién nacido (sobre todo de pretérmino) debido a una inmadurez en la respuesta inmune. La sepsis se define como el cuadro caracterizado por signos y síntomas de infección generalizado con hemocultivo positivo. Constituye un problema muy frecuente en unidades de cuidados intensivos neonatales^(3,4).

Casi todas las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto. Sin embargo, en los últimos decenios, con los avances en el cuidado intensivo neonatal y la supervivencia de neonatos de muy bajo peso, que requieren periodos de hospitalización muy prolongados, la incidencia de infección tardía ha aumentado en todas las unidades neonatales. La sepsis se clasifica en temprana y tardía, la primera se manifiesta en las primeras 72 hs de vida, mientras que la tardía ocurre después del 3er día de vida⁽⁵⁾.

Aunque en algunos RN los síntomas son inespecíficos y de inicio lento (mala tolerancia, distensión abdominal, ictericia y hepatoesplenomegalia), la sintomatología más frecuente es el distress respiratorio grave, que con frecuencia precisa ventilación mecánica, acompañado de hipotensión arterial y acidosis metabólica. Estos pacientes pueden evolucionar a shock séptico y fallo multiorgánico⁽⁵⁾. No obstante, todos estos síntomas sugerentes de sepsis tardía pueden ser expresión de otras patologías neonatales no infecciosas, como cardiopatías congénitas, enfermedades metabólicas, cuadros obstructivos intestinales, hiperplasia suprarrenal, etc., con las que es imprescindible hacer el diagnóstico diferencial^(6,7).

curve showed an area under the curve for leukocytes of 0.50 (CI 95% 0.36 - 0.65), for neutrophils 0.57 (CI 95% 0.43 - 0.71), and for platelets of 0.76 (CI 95% 0.64 - 0.88). **Conclusion:** The CBC alone is not very useful for the diagnosis of neonatal sepsis. Of the blood count values studied, the presence of thrombocytopenia was seen to be a useful tool for diagnosis of neonatal sepsis.

Keywords: Neonatal sepsis, diagnosis, blood counts, thrombocytopenia.

Independientemente de los datos derivados de la anamnesis y la exploración clínica, el diagnóstico se basa en diferentes exámenes complementarios.

El "patrón de oro" para el diagnóstico de sepsis neonatal o meningitis es el aislamiento del microorganismo de la sangre y/o del LCR. Por tanto, ante la sospecha de sepsis es imprescindible la obtención de al menos un hemocultivo de sangre periférica. Dada la frecuente participación meníngea en la sepsis neonatal en todas sus fases, es recomendable hacer una punción lumbar en todos los RN con sepsis^(8,9).

El Hemograma sigue siendo el análisis de laboratorio más requerido frente a la sospecha de sepsis neonatal. El recuento de glóbulos blancos buscando la presencia de leucocitosis o leucopenia es de poca utilidad clínica, pero con la combinación de análisis del número total de neutrófilos, número de neutrófilos inmaduros y el cociente entre el número de inmaduros sobre el número total de neutrófilos (relación I/T) constituye un parámetro de laboratorio muy útil^(1,2,10). La proteína C reactiva se incrementa rápidamente en las infecciones bacterianas presentando una alta sensibilidad pero escasa especificidad. También está descrito la disminución del número de plaquetas, trombocitopenia menor de 150.000/mm en neonatos con sepsis⁽¹¹⁾. El diagnóstico temprano y exacto de sepsis neonatal sigue siendo tarea difícil. Retrasar el tratamiento hasta que los síntomas y signos de sepsis sean obvios conlleva un riesgo de mortalidad prevenible^(5,6).

En la actualidad no existe una prueba confirmatoria de infección pero numerosas pruebas han sido estudiadas, siendo muchas de ellas accesibles y de gran utilidad diagnóstica. Aunque se considera generalmente que un hemocultivo positivo es el patrón de oro para el diagnóstico de septicemia, no son infrecuentes los resultados falsos a partir de muestras contaminadas. Por consiguiente además del hemocultivo, se utilizan con frecuencia otras pruebas de laboratorio para intentar apoyar el diagnóstico de una infección⁽¹²⁾. Entre ellas se puede citar a los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina, la alfa

antitripsina y la procalcitonina (PCT) principalmente. Todas han sido evaluadas para determinar su rol en el diagnóstico y seguimiento de la sepsis neonatal. Existen otros marcadores de aparición más temprana que la PCT como son las Interleucinas 6 y 8, el factor de necrosis tumoral, antitrombina, CD4 no disponible fácilmente en la práctica clínica pero que en un futuro representarían una herramienta útil en el diagnóstico de sepsis^(1,13).

En nuestro medio no contamos, sobre todo a nivel público, con los medios auxiliares más sofisticados. El objetivo del presente estudio es realizar un análisis de una herramienta de diagnóstico accesible en casi todos los hospitales públicos y valorar su utilidad en la sepsis neonatal.

METODOLOGÍA

Estudio de pruebas diagnósticas, desarrollado en el Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu", en el periodo comprendido entre el 1° de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2009.

Se analizaron las historias clínicas de todos los Recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis (precoz y tardía) corroborado por dos cultivos de sangre positivos. Se tomaron además datos de Recién nacidos internados en el mismo periodo de tiempo, que no presentaron signos ni síntomas de infección y en quienes se realizó hemograma por otro motivo que el de la sospecha de infección, como grupo control. Los datos fueron recogidos en un cuestionario diseñado para el efecto, con las variables que fueron estudiadas. Se excluyeron los Recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis neonatal pero con hemocultivo negativo o positividad en una sola muestra de sangre, con cardiopatías congénitas cianóticas y aquellos con datos incompletos en su historia clínica.

Se consideraron las siguientes variables: sexo, peso de nacimiento, edad gestacional, tipo de parto, tipo de sepsis (temprana y tardía), retorno de hemocultivo, tipo de germen, diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino, edad postnatal en días, conteo total de blancos, conteo total de neutrófilos maduros e inmaduros y conteo de plaquetas. Los datos fueron cargados en una base de datos de epi info 2002 y en el SPSS statistics 17.0. Los resultados se expresaron de acuerdo al diseño de pruebas diagnósticas, sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y coeficiente de probabilidad (CP). Se realizó además la relación entre los positivos verdaderos y los falsos positivos de los elementos del hemograma (conteo total de leucocitos, neutrófilos y plaquetas) por medio de la curva ROC (receiver operating characteristic) o COR (curvas operativas dependiente del receptor), y se

leyó el área bajo la curva (Az). Cuando el valor es 1.0 significa que la predicción es perfecta (en la práctica difícil, correspondería a un test con 100% de sensibilidad y especificidad), y si el valor es 0,50 indica que la prueba no es precisa en absoluto (depende del azar). Los valores a partir de 0,71 a 0,80 se consideran buenos, y los de más de 0,95 excelentes. Se estableció un punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad, a partir del cual se calculó el coeficiente de probabilidad (CP) o Likelihood ratio (LH). Se consideró un error alfa de 5%. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

De enero del 2008 a diciembre del 2009 ingresaron 209 recién nacidos (RN) en la Salas de Urgencias y Terapia Intensiva Pediátrica Polivalente del Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu". Tuvieron hemocultivo positivo 30 pacientes, que ingresaron al estudio. Se excluyeron los pacientes con hemocultivos positivos en una sola muestra, las historias incompletas y los recién nacidos con cardiopatías congénitas. El grupo control correspondió a RN que no tuvieron el diagnóstico de sepsis y no recibieron antibiótico y cuyos datos fueron apareados con edad gestacional, peso de nacimiento y edad postnatal.

Ingresaron al estudio 70 pacientes, 30 de ellos con sepsis confirmada por 2 hemocultivos positivos y 40 controles.

La edad posnatal promedio en el grupo de sepsis fue de 5 ± 6 días frente a 6 ± 7 ($p>0,05$). Fueron prematuros en el grupo de sepsis en el 60% (18/30) frente a 40% (16/40) ($p>0,05$) en el grupo control; la edad gestacional promedio en el grupo de Sepsis fue de $36,5\pm 3$, semanas, vs $36,9\pm 3$ en el grupo control ($p>0,05$). Tuvieron RCIU (Retardo del crecimiento intrauterino) el 50% (15/30) en el grupo con sepsis vs el 78% (31/40) en el control ($p=0,03$). Nacieron por parto vaginal 67% en el grupo sepsis, versus 63% en el grupo control ($>0,05$). El peso de nacimiento promedio fue de 2572 ± 822 en grupo de RN con sepsis, y de 2729 ± 744 en el grupo control ($p>0,05$). Predominó el sexo masculino en el grupo con sepsis 80%, mientras que en el grupo control fue de 68% ($p>0,05$) (*Tabla 1*).

De los 30 RN sépticos, tuvieron sepsis neonatal temprana el 13,3% (4/30), y tardía el 86,7% (26/30).

Los gérmenes aislados en los 30 pacientes con dos hemocultivos positivos fueron, *Klebsiella pneumoniae* en el 37% (11/30), *Stafilococos Coagulasa* negativo en el 33% (10/30), *Pseudomonas Aeruginosa* en el 10% (3/30), *Candida sp* en el 7% (2/30), *Proteus Mirabilis* en el 7% (2/30), *Citrobacter freundii* en el 3% (1/30), y

Enterobacter Cloacae en el 3% (1/30) (**Tabla 2**).

Tabla 1. Características de la población de Recién Nacidos.

	Grupo sepsis	Grupo control	P
Edad post natal	5±6	6±7	p>0,05
Edad gestacional	36,5±3	36,9±3	p>0,05
Prematuros	60%	40%	p>0,05
RCIU	50%	77,5%	p<0,05
Parto vaginal	67%	63 %	p>0,05
Peso de nacimiento	2572±822	2729±744	p>0,05
Sexo	80%,	68%	p>0,05

Tabla 2. Tipos de gérmenes aislados en el grupo de RN con sepsis (n=30).

Germen	N°	%
Klebsiella pneumoniae	11	37
Stafilococcus coagulasa(-)	10	33
Pseudomona aeruginosa	3	10
Proteus mirabilis	2	7
Candida sp	2	7
Citrobacter freundii	1	3
Enterobacter Cloacae	1	3
Total	30	

La mortalidad registrada de los 70 recién nacidos que ingresaron en el estudio fue de 27% (19/70) y fueron dados de alta el 73% (51/70).

En el análisis del hemograma, se observó que en el grupo con sepsis el hematocrito promedio fue de 37,6±11, en el grupo control 44±10 (p<0,01). Con respecto al número de leucocitos fue en promedio de 12.558±7.039 en el grupo con sepsis, mientras en el grupo control el promedio fue de 12.176±6.113 (p>0,05); los neutrófilos segmentados fue de 8.310±5.676, en el grupo control y 6.604±3.879 (p>0,05). Las plaquetas en promedio en el grupo con sepsis fue 200.000±139.897 mientras que en el grupo control fue de 340.825±15.0417 (p=0,0002) (**Tabla 3**).

El conteo total de leucocitos fue dividido en 3 puntos de corte: leucopenia (500 -5000), número normal (5001 a 10000) y leucocitosis (10001 a 15000), leucocitos muy elevados (15001 a 50.000).

Presentaron leucopenia el 13 % (4/30) en el grupo de sepsis vs 10% (4/40) en el grupo control, leucocitos en el rango normal en el 30% (9/30) en el grupo con sepsis vs 30% (12/40), leucocitosis en el 23% (7/30) en el grupo con sepsis vs 35 % (14/40) en el grupo control y glóbulos blancos muy elevados en el 33% (10/30) en el grupo con

sepsis vs 25% (10/40) en el grupo control. Han sido analizadas la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y el coeficiente de probabilidad (CP) en cada uno de estos grupos (**Tabla 4**).

Tabla3. Valores del hemograma en los Recién Nacidos estudiados.

	Grupo sepsis	Grupo control	P
Hematocrito	37,6±11,	44±10	p<0,01
Leucocitos	12.558±7039	12.176±6113	p>0,05
Neutrófilos Segmentados	8.310±5676	6.604±3879	p>0,05
Plaquetas	200000±139897,	340825±150417	P= 0,0002

Tabla 4. Sensibilidad y Especificidad de los valores del Hemograma según punto de corte.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CP+	CP-
Leucopenia (500-5000)	13 %	90%	50%	58%	3	0,96
Leucocitos normales (5001-10000)	30%	70%	42%	57%	1	1
Leucocitosis (10001-15000)	23%	65%	33%	57%	0,65	1,18
Leucocitos muy elevados (15001-50000)	30%	75%	50%	60%	1,2	0,9
Neutropenia (<1500)	13%	87%	44%	57%	1	1
Neutrófilos normales	43%	52%	40%	55%	0,05	1,09
Neutrofilia (>7500)	43%	80%	44%	58%	2	0,71
Plaquetopenia (<150000)	36%	92%	78%	66%	4,5	0,69
Plaquetas normales	63%	75%	33%	21%	2,5	0,49

La leucopenia tuvo una S 13%, E 90%, VPP 50% y VPN 58%. El CP+ de 3 y CP- de 0,96. Los leucocitos en rango normal tuvieron una S 30 %, E 70 %, VPP 42% y VPN 57%; CP+ 1 y CP- 1. Leucocitosis tuvo una S 23 %, E de 65%, VPP 33% y VPN 57 %; CP+ 0,65, CP- 1,18. Leucocitos elevados tuvo una S 30 %, E 75%, VPP 50% y VPN 60%; CP+1,2 CP- de 0,9. **Tabla 4.**

Analizando el conteo de neutrófilos, se encontró neutropenia (<1500) en el 13% (4/30) del grupo con sepsis vs 12,5% (5/40) del grupo control, neutrofilia (>7500) se observó en el 41% (13/30) del grupo con sepsis y 40% (16/40) del grupo control, neutrófilos normales (3000 a 6000) presentaron 43 % (13/30) en el grupo con sepsis vs el 63% (19/30). **Tabla 4.**

Considerando la S, E, VPP, VPN y CP para cada uno de los puntos de corte, se obtuvo para neutropenia S 13%, E 87%, VPP 44%, VPN 57%; CP+ 1 y CP- 1. Neutrofilia S 43 %, E 80 %, VPP 44%, VPN 58%; CP+ 2 y CP- 0,71. Neutrófilos normales con S 43%, E 52 %, VPP 40 %, VPN 55%; CP+0,05 y CP- 1,09. **Tabla 4.**

Las plaquetas también fueron analizadas, se encontró plaquetopenia (<150000) en el 20 % (11/30) en el grupo con sepsis, frente a 7,5% (3/40) en el grupo control. Plaquetas normales se observó en el 80% (19/30) grupo con sepsis y 92% (37/40) en el grupo control.

Correspondió para la plaquetopenia S 36%, E 92 %, VPP 78%, VPN 66%; CP+ 4,5 y CP- de 0,69. Plaquetas normales S 63%, E 75%, VPP 33 %, VPN 21%; CP+ 0,68 y CP- 4,9. (Tabla 4).

Con el objeto de relacionar los verdaderos positivos y los falsos positivos, se analizaron cada uno de los elementos del hemograma a través de la curva operativa del receptor (COR) o receiving operating curve characterist (ROC). Para los leucocitos el área bajo la curva fue 0,50 (IC 95% 0,36; 0,65). El punto de corte de 4950 tuvo una S 87% y una E 20% CP+ de 1,08 y CP- de 0,65 (Fig. 1).

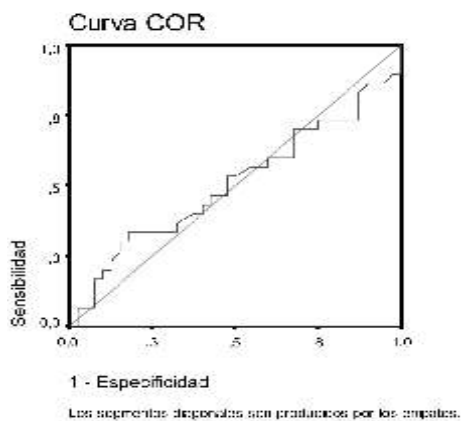


Figura 1. Curva ROC o COR para los leucocitos.

El análisis para los neutrófilos arrojó un área bajo la curva de 0,57 (IC 95%; 0,43 – 0,71). El punto de corte para 4308 tuvo una S 77%, E 35%; CP+ 1,1 y CP- 0,65 (Fig. 2).

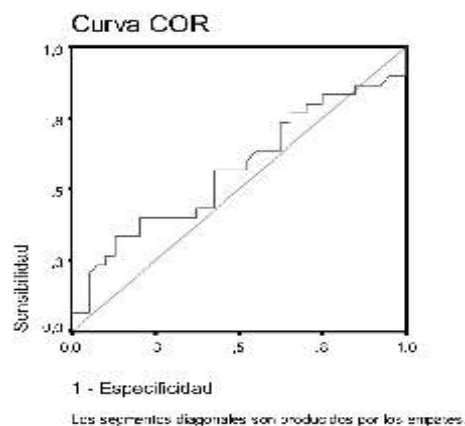


Figura 2. Análisis con la curva ROC de los neutrófilos.

También se analizó con la curva ROC las plaquetas, el área bajo la curva fue de 0,76 (IC 95%; 0,64 – 0,88). El punto de corte 100000 tuvo S 98% y una E 34%, CP+ 1.4 y CP- 0,05. (Fig. 3).

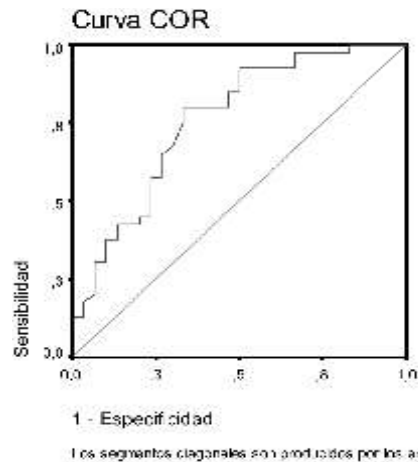


Figura 3. Relación de positivos verdaderos y falsos positivos del conteo de plaquetas por medio de la curva ROC o COR.

DISCUSIÓN

Una de las preguntas que más frecuentemente nos hacemos en neonatología es si un recién nacido sintomático está o no infectado. La respuesta no es fácil, dado que el neonato se caracteriza por tener un espectro de síntomas comunes a diversas enfermedades. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no se debe únicamente a procesos infecciosos⁽¹⁴⁾.

Aunque mucho se ha estudiado acerca de las pruebas laboratoriales más precisas para el diagnóstico de sepsis, a la fecha no hay una prueba única establecida como segura para descartarla. Los elementos del hemograma como el conteo de blancos, de neutrófilos totales, neutrófilos inmaduros y la relación inmaduro/maduro e inmaduro/totales han sido evaluados en varios estudios sobre sepsis neonatal tanto temprana como tardía, con resultados dispares dependiendo del punto de corte utilizado y de la edad postnatal del neonato⁽¹⁵⁾. En el presente estudio, el análisis del conteo de leucocitos, neutrófilos totales y recuento de plaquetas, han demostrado tener poca utilidad para mejorar el diagnóstico a priori de sepsis en recién nacidos con edad postnatal en promedio de 1 semana.

La determinación de la sensibilidad, especificidad y VPP y VPN de los diferentes elementos del hemograma, sobre todo, el conteo de blancos, el conteo de neutrófilos y la relación de inmaduros / maduros, en general varían de acuerdo al punto de corte utilizado. Ottolini y cols han encontrado que el conteo total de blancos mayor a 30000 x mm³ y menor a 5000 tuvieron una sensibilidad de 41%, una especificidad de 73%, con un CP + de 1,5 y CP- de 0,81⁽¹⁶⁾. Estos valores demuestran la escasa utilidad del mismo para descartar sepsis. En nuestro estudio hemos encontrado que el conteo total de blancos de 5000 o

menos han tenido una sensibilidad aun más baja que el estudio comentado y una especificidad más elevada, con un VPP y VPN de poco más del 50% y con un CP tanto positivo como negativo, con valores que no han demostrado generar cambios concluyentes y amplios desde una probabilidad pre test, dada por la clínica y los signos y síntomas, a una post test. Del mismo modo el conteo de leucocitos mayor a 15000 no ha demostrado tener utilidad. Hemos tomado este punto de corte, en general en otros trabajos se usan puntos de corte más elevados, por las características de nuestra población, constituida por recién nacidos con mayor edad postnatal. Al analizar el conteo total de blancos a través de la curva ROC, lo expresado anteriormente se corrobora. El área bajo la curva fue de solo 0,50, considerada como muy mala para discriminar los pacientes en riesgo de sepsis.

Sin embargo el recuento de blancos aun se sigue utilizando, sobre todo en estudios comparativos con otras pruebas diagnosticas como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral, la procalcitonina, la interleucinas IL 6 entre otras. En un estudio brasileño se comparó el conteo de blancos, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y la interleucinas IL 6, en pacientes con sepsis neonatal tardía. Los autores encontraron que la proteína C reactiva y el conteo de blancos tuvieron mejor valor predictivo que los otros marcadores estudiados⁽¹⁷⁾.

Aunque tuvimos en nuestra población un número pequeño de neonatos con conteo elevado de leucocitos, no hemos visto ningún caso con reacción leucemoide ($\geq 50.000 \times \text{mm}^3$). Un reciente estudio de caso control en neonatos de bajo peso de nacimiento, encontró que los neonatos sépticos con reacción leucemoide tenían como antecedente corioamnionitis, comparando con aquellos sépticos con conteo de blancos más bajo⁽¹⁸⁾.

Una variable importante a la hora de determinar los puntos de corte para cada elemento, total de blancos y /o neutrófilos, es la edad postnatal. Al respecto no muchos trabajos evalúan a neonatos que ingresan sépticos después de la semana de vida, ya que la mayoría de los parámetros de referencia se refieren a recién nacidos con edad postnatal de 60 a 72 horas de vida⁽¹⁹⁾.

En efecto algunos autores han tomado como punto de corte para neutropenia un valor menor a $1750 \times \text{mm}^3$, una relación de neutrófilos inmaduro / maduros (IM) mayor a 0,2, el índice de neutrófilos inmaduros / totales (I/T) mayor a 0,16 y trombocitopenia con valor inferior a $150000 \times \text{mm}^3$. Con estas cifras encontraron que sugerían sepsis con un valor predictivo aceptable. Sin embargo estos valores no podemos extrapolar a todos los neonatos, considerando que la población estaba constituida por recién nacidos de pocas horas de vida (sepsis neonatal precoz)⁽²⁰⁾.

Nosotros no hemos encontrado que la neutropenia ($< 1500 \times \text{mm}^3$) ni la neutrofilia ($> 7500 \times \text{mm}^3$) fueran mejores predictores de sepsis que el conteo total de neutrófilos. Este resultado lo corroboramos al relacionar los verdaderos positivos con los falsos positivos con la curva ROC, ya que dieron en un área bajo la curva de 0,57, considerada de escaso valor predictivo.

El análisis del conteo de blancos ha arrojado un resultado similar al de los neutrófilos. No hemos analizado la relación de neutrófilos inmaduros/maduros e inmaduros/total por falta de informe en el hemograma.

Con respecto al conteo de plaquetas, es sabido que la trombocitopenia es una complicación importante de la sepsis neonatal. En la mayoría de los casos sobre todo en las sepsis tardía y en las producidas por bacterias gram negativas, las plaquetas descienden precozmente a inicio de los síntomas, y en general tiene un nadir más pronunciado que en las infecciones causadas por gérmenes gram positivo⁽²¹⁾. Sin embargo un estudio retrospectivo reciente, pone en duda la utilidad del recuento de plaquetas como marcador de sepsis, debido a que existen otros factores que influyen en el conteo y plantean que no es útil como predictor de sepsis⁽²²⁾. Otro estudio reporta una incidencia significativamente mayor de trombocitopenia, en las sepsis nosocomiales y en neonatos prematuros y se lo ha asociado a mayor morbimortalidad⁽²³⁾. En el presente estudio encontramos que el recuento de plaquetas fue significativamente menor en los neonatos con sepsis comparado con el grupo control, lo cual se corresponde con la apreciación que teníamos previo al análisis, que los neonatos sépticos, en nuestro hospital, tenían frecuentemente trombocitopenia.

Analizando el recuento de plaquetas, encontramos que comparando con el conteo de blancos y de neutrófilos, tuvo mejor sensibilidad y especificidad, aunque sin llegar a valores que determinan un poder discriminatorio bueno. Es así que encontramos una especificidad de la plaquetopenia, definida como un recuento de plaquetas menor a $150.000 \times \text{mm}^3$, de 92%, pero con sensibilidad muy baja, es decir alta tasa de falsos negativos. También el VPP y el VPN fueron bajos. El área bajo la curva fue de 0,76, valor considerado como bueno. Estos datos son similares a los encontrados en un trabajo realizado en la India, en cuanto a la frecuencia de trombocitopenia, el valor predictivo del mismo, en el tipo de germen predominante, gran negativo como en el nuestro, y con una población de neonatos muy similar a la nuestra⁽²⁴⁾.

Actualmente están en estudio varios marcadores que son evaluados, para mejorar la capacidad de diagnóstico de la sepsis neonatal, la mayoría de ellos no están disponibles en nuestro país. Muchos de estos estudios que incluyen mediadores inflamatorios y de activación de linfocitos T

según los resultados preliminares no han demostrado tener capacidad de confirmar sepsis. En la mayoría de dichos trabajos, se los ha comparado siempre con el conteo de blancos, neutrófilos y proteína C reactiva y no se ha demostrado que sean superiores a ellos⁽²⁵⁾.

Al parecer la neutropenia con leucopenia (<7000/mm) o leucocitosis (>40000/mm), un índice de neutrófilos I/T =0,4, proteína C reactiva muy elevada y trombocitopenia (< 100000/mm), en conjunto sugiere sepsis con alta posibilidad⁽²⁶⁾.

Nuestro estudio tiene limitaciones principalmente en lo referente a los puntos de corte, los cuales hemos elegido considerando la edad postnatal de los neonatos. No hemos podido realizar un análisis de la relación de neutrófilos inmaduro /maduro e inmaduros / totales porque en nuestro hospital no informan de rutina. Por el mismo

motivo, tampoco pudimos analizar en conjunto con la proteína C Reactiva, con el objeto de comparar.

Sin embargo consideramos muy importante demostrar con un análisis minucioso, las grandes limitaciones del hemograma, para mejorar la probabilidad a priori de la sepsis neonatal, considerando que la mayoría de los hospitales públicos solo cuenta con esta herramienta y solo algunos con proteína C reactiva.

Sería interesante contar con estos dos elementos de diagnóstico, que aunque no sean muy concluyentes constituyen herramientas útiles para la detección de sepsis neonatal. Sin embargo no debemos olvidar que la clínica, los antecedentes perinatales, correlacionando con los hallazgos del examen físico, sigue siendo uno de los pilares en el manejo de los niños enfermos.

REFERENCIAS

1. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Salcedo-Abizanda S, De-la-Rosa-Fraile M. Probable early onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical conditions related to intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F85-9.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright L, Carlo Wa. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experiences of the NICHD, Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110:285-91.
3. Clark-Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and Cefotaxima, compared with ampicillin and gentamicin for neonates of risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics.* 2006;117:67-74.
4. Pérez-Pico VM. Procalcitonina como marcador de Sepsis Neonatal. *Pediatric Mexico.* 2008;1:53-57.
5. Clapp DN. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatal.* 2006;30:69-72.
6. Benjamin DK Jr, Stoll B J. Infection in late preterm infants. *Clin Perinatal.* 2006; 33:8.
7. Kuster H, Weiss M, Willeitner A, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestations. *Lancet.* 1998;352:127-882.
8. López-Sastre JB, Coto-Cotallo D, Fernández-Colomer B. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002;30:149-57.
9. López-Sastre JB, Coto-Catallo GD, Fernández-Coloma B. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2000;28:309-15.
10. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M. Protein C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003;49:60-8.
11. Coto GD, López-Sastre J, Bousoño C, Álvarez-Berciano F, Crespo M. Patrones de normalidad de proteína C reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación globular y leucograma en el período neonatal. *Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr.* 1982; 23:11-20.
12. López-Sastre JB, Pérez-Solís D, Roqués-Serradilla V, Fernández-Colomer B, Coto-Cotallo GD. Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial. *Bol Pediatr.* 2007;47(201):284-91.
13. Singh AS, Dutta S, Narang A. Predictive clinical scores for diagnosis of late onset neonatal septicemia. *J Trop Pediatr.* 2003;49(4):235-9.
14. Schlapbach LJ, Mattmann M, Thiel S, Boillat C, Otth M, Nell M. Differential role of the lectin pathway of complement activation in susceptibility to neonatal sepsis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:153-62.
15. Blommendahl J, Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashorn P. Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:620-2.

16. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:430-34.
17. Caldas JP, Marba ST, Calil R, Morais SS, Oliveira RT. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:536-42.
18. Duran R, Ozbek UV, Ciftdemir NA, Acuna B, Süt N. The relationship between leukemoid reaction and perinatal morbidity, mortality, and chorioamnionitis in low birth weight infants. *Int J Infect Dis.* 2010;16:367-68.
19. Goldsmith JP, Karotkin EH. Ed Ventilacion asisitida neonatal. Bogota: Distribuna; 2005.
20. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungus sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):638-80.
21. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics.* 2003;111:1411-5.
22. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int.* 2009;51(2):206-10.
23. Charoo BA, Iqbal JI, Iqbal Q, Mushtaq S, Bhat AW, Nawaz I. Nosocomial sepsis-induced late onset thrombocytopenia in a neonatal tertiary care unit: a prospective study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009;2:349-53.
24. Mannan MA, Shahidullah M, Noor MK, Islam F, Alo D, Begum NA. Utility of C-reactive protein and hematological parameters in the detection of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J.* 2010;19:259-63.
25. Shouman B, Badr R. Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted and tumor necrosis factor-alpha in septic neonates. *Perinatol.* 2010;30:192-6.
26. Sola A tiene o no tiene infeccion este recién nacido? En: Sola A. *Diálogos en Neonatología Aprendiendo de las preguntas.* Buenos Aires: Edimed; 2009.p.134.