

Raúl Villegas Silva¹, Raúl Muro Flores²,
 Juan Garduño Espinoza³, María Luisa Cuevas³,
 Olivia Madrigal Muñiz¹, José Vicente Estrada Flores¹,
 Heladia Josefa García¹.

Risk factors and hematologic changes
as support of neonatal sepsis etiologic
diagnostic

Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos

Fecha de aceptación: febrero 2008

Resumen

La sepsis en el periodo neonatal tiene una frecuencia de 1 a 5 casos/ 1000 nacidos vivos. Existen diferentes factores de riesgo para su desarrollo. Para el diagnóstico de sepsis neonatal se utilizan diversos estudios siendo el más usado la biometría hemática (BH). En este estudio se analiza la relación de las alteraciones en la BH, relacionados con el diagnóstico etiológico de sepsis y con los factores de riesgo más importantes en cada agente causal.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal en una Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos (UCIN) que atiende a recién nacidos con patología médica y/o quirúrgica. Se incluyeron todos los recién nacidos con sospecha de sepsis, con énfasis en aquellos pacientes que desarrollaron en el cultivo de sangre algún germe. Se incluyeron controles negativos.

Resultados. Se revisaron 202 expedientes de pacientes que reunieron los criterios de inclusión, y que habían sido hospitalizados. De éstos se dividió a los pacientes con infección por germe identificado en el hemocultivo (142), a los que se denominó "casos" y a su vez se subdividieron en tres grupos: 70 pacientes con aislamiento de *Staphylococcus*, 62 pacientes con aislamiento de bacilos Gram negativos y 10 pacientes con identificación de *Candida*, y 60 pacientes en el grupo control.

La cuenta de leucocitos presentó una gran variabilidad, con una mediana similar en los grupos de infección y control, el número de leucocitos fue mayor para los pacientes con *Candida*. De los factores de riesgo para el grupo de Gram positivas destacan: menor edad gestacional, menor peso al nacer, instalación de catéter venoso central, intubación endotraqueal, cirugía previa y haberles administrado nutrición parenteral. Para el grupo de Gram negativos: el tiempo de hospitalización, administración previa de antimicrobianos, instalación de catéter central, intubación endotraqueal, acidosis metabólica, relación bandas/neutrófilos mayor de 0.2, plaquetas menores de 100, 000. En el grupo de *Candida*: la edad postnatal, tiempo de hospitalización previa, uso de antimicrobianos, catéteres, intubación, sonda pleural, cirugía previa y nutrición parenteral.

Conclusión. Los recién nacidos pretermo, con uso previo de antimicrobianos, Nutrición Parenteral Total (NPT), largo tiempo de estancia y plaquetopenia, tienen mayor riesgo de infección por *Candida*. Pacientes con peso bajo, con cirugía previa, uso de antimicrobianos, y que cursan con plaquetopenia y bandemia podría sospecharse infección por Gram negativos.

Palabras clave: Recién nacido, sepsis neonatal, biometría hemática, factores de riesgo

Abstract

Neonatal sepsis has a frequency about 1 to 5 cases per 1000 newborns. Different risk factors are associated. For diagnosis, hematological findings are the most frequent laboratory test employed. In this study we analyze the hematological findings related with sepsis etiology and risk factors.

Material and methods. A transversal study was done in a neonatal intensive care unit that attends newborns with medical and/or surgical diseases. There were included all newborns with suspected sepsis, a group was constituted by those with bacterial isolation, a negative control group was included.

Results. 202 charts were reviewed. There were 142 cases and 60 controls. In 70 patients *Staphylococcus* were isolated, in 62 were isolated Gram negative bacilli and in 10 *Candida sp*. Leukocyte count had a median similar in cases and controls. The principal risk factors in newborns infected by *Staphylococcus* were low gestational age, low birth weight, central venous catheter, surgery and parenteral nutrition. For Gram negative bacilli long hospital stay, previous antimicrobial use, central venous catheter, metabolic acidosis, and immature/mature leukocyte ratio >0.20.

Conclusion. Preterm newborn with low birth weight, long hospital stay, previous antimicrobial use, central venous catheter, metabolic acidosis, and immature/mature leukocyte ratio >0.20 had a major risk for Gram negative sepsis.

Key words: Newborn, neonatal sepsis, risk factor, hematological findings.

1. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2. Hospital Regional de Villahermosa, Tabasco.

3. Unidad de Investigación en Epidemiología. Hospital de Pediatría, CMN SXXI IMSS

Antecedentes

La sepsis en el periodo neonatal sigue siendo de gran importancia pues presenta un alto grado de letalidad, un aumento considerable en la estancia hospitalaria y en los gastos económicos de la atención. La frecuencia depende del tipo de unidad de atención y de la edad gestacional, entre otros; se ha reportado una frecuencia de 1 a 5 casos por mil nacidos vivos, pero en las unidades de cuidados intensivos neonatales se informa de 15 a 35%, con una letalidad de 20 a 60%, que depende, entre otros factores, de lo temprano del diagnóstico y del tratamiento inmediato.¹⁻⁶

Existen factores de riesgo plenamente identificados para el desarrollo de la sepsis temprana que se desarrolla en las primeras 72 horas de vida, entre los que se encuentran: ruptura prematura de membranas, corioamnionitis materna e infección cervicovaginal o urinaria. También hay otros factores menos precisos como prematuridad, género, vía de nacimiento, calificación Apgar y nacimiento múltiple.^{4, 6} En relación con la sepsis tardía, que se presenta después de 72 horas, depende de diferentes factores como: malformaciones, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), aspiración de meconio, asfixia, dermatosis generalizadas, prematuridad, peso bajo, entre otros. También son importantes factores del medio como las maniobras pediátricas invasivas, cirugías, uso de catéteres intravenosos, sondas, asistencia a la ventilación, nutrición parenteral total (NPT), etcétera, que varían de acuerdo con el tipo de atención en cada unidad y el tratamiento la enfermedad base.^{4, 6-19}

La sospecha diagnóstica de sepsis depende de los factores de riesgo y de signos clínicos que son poco específicos, así como de afectación de muchos órganos, aunque de acuerdo con la definición actual se consideran los datos de respuesta inflamatoria sistémica: taquicardia, taquipnea, alteraciones de curva térmica y alteraciones en la biometría hemática (BH). Esta última es el principal examen de apoyo para el diagnóstico de sepsis, aunque, es el cultivo de sangre u otros líquidos corporales, como el cefalorraquídeo (LCR), como se puede demostrar infección. Sin embargo, aun con excelentes condiciones tecnológicas, la posibilidad de recuperación bacteriológica es sólo de aproximadamente 50% de los casos.²⁰⁻²²

La etiología bacteriana de las infecciones neonatales cambia constantemente: en los años treinta los microorganismos más frecuentemente relacionados eran *Streptococcus* del grupo A y otros cocos Gram positivos, seguidos de *E. coli* en los cuarenta

y *Staphylococcus aureus* en los cincuenta. Actualmente se sabe que los responsables frecuentes de sepsis tardía son *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* y *Enterobacter* sp, y menos comunes *Staphylococcus aureus* y *Candida* sp, aunque esta última ha aumentado en años recientes.^{9, 14, 23-27}

Se han utilizado otros exámenes para identificar infección sistémica con diferentes resultados, como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y alteración en la morfología de células sanguíneas. Recientemente se midieron interleucinas, procalcitonina y otras con resultados variables. Ninguna de estas pruebas complementarias se pueden relacionar directamente con el agente causal de la sepsis.^{7, 12, 20} El estudio de biometría hemática es el más usado para tratar de identificar a los recién nacidos con infección, desde que se reporta la asociación de alteraciones de la cuenta de plaquetas y leucocitos con sepsis, se hacen esfuerzos para mejorar alguna o varias de las alteraciones, lo que ha llevado a algunos autores a elaborar un índice al respecto.^{20, 28-32} Hasta el momento no existe un criterio uniforme para distinguir al recién nacido infectado del que no lo está. Esto se dificulta aún más por la repercusión sobre la citología hemática que tienen algunas enfermedades maternas como la toxemia/hipertensión, en la cual los recién nacidos presentan leucopenia con neutropenia, e incluso plaquetopenia. Los últimos estudios demuestran que no se puede considerar un solo hallazgo aislado para el diagnóstico de sepsis, incluso se han dado puntajes a cada una de las variables estudiadas, como la cuenta de leucocitos totales, de bandas, total de neutrófilos, índice elevado de polimorfonucleares (PMN) inmaduros/PMN totales, relación bandas/neutrófilos > 0.2, cuenta de plaquetas < 100,000/mm³ y cambios degenerativos en PMN. En estos análisis la sensibilidad es variable, se reportan desde 40-90% sin que se relacione directamente el tipo de germen, lo que, entre otros factores, podría afectar los resultados.^{19, 22, 28, 33-35}

En todos los casos se debe dar el tratamiento en forma inmediata una vez que se sospecha la infección, lo que obliga a tratamientos empíricos en ocasiones innecesarios o poco específicos, por lo que nos planteamos estudiar la relación de las alteraciones en la BH con el diagnóstico etiológico de sepsis y con los factores de riesgo más importantes en cada agente causal.

Material y métodos

El estudio se realizó en una UCIN que atiende a recién nacidos con patología médica y/o quirúrgica de diferentes órganos y sistemas por malformaciones de tubo digestivo, cardíacas, neurológicas, además de enfermedades diversas.

Diseño. Estudio transversal de evaluación de prueba diagnóstica.

Metodología

En todos los recién nacidos que se sospecha sepsis por cualquier dato clínico, en nuestro servicio es obligatoria la toma de cultivo de sangre, citoquímico y cultivo de LCR. Para el presente trabajo se tomaron en cuenta aquellos pacientes que desarrollaron en el cultivo de sangre algún germen, independientemente del motivo de ingreso, edad gestacional o edad postnatal. Para *Staphylococcus coagulasa negativo* sólo se consideraron aquellos casos con más de un cultivo positivo. También se tomó en cuenta la biometría hemática realizada a los mismos pacientes el mismo día en que se sospechó la sepsis y se tomaron los cultivos de sangre. No se incluyeron pacientes con patología agregada que pudiera afectar por sí misma los resultados de la biometría hemática, como asfixia grave, toxemia y enfermedades hematológicas. En pacientes a quienes se les tomó cultivo de sangre por sospecha de sepsis, pero que por la evolución clínica adecuada no sugería proceso infeccioso sistémico, y sin necesidad de usar antimicrobianos en su tratamiento, se les consideró como grupo no infectado o controles negativos.

Como definición para el estudio se consideró la cuenta de leucocitos normal cuando éstos se encontraban entre 5,000 y 20,000 de los totales. La relación bandas/neutrófilos es el resultado de dividir el número de bandas entre los neutrófilos totales, que incluyen a las mismas bandas, lo que se considera normal cuando el cociente es menor de 0.2.

Los agentes causales de infección sistémica se agruparon en tres categorías, según resultados de los cultivos.

Gram positivos: se incluyeron los casos con desarrollo de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*.

Gram negativos: se incluyeron los casos con desarrollo de gémenes del grupo de *Klebsiella, Serratia, Pseudomonas, Enterobacter* y *E. coli*.

Hongos: sólo se consideró *Candida* sp.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión) para la descripción general de los pacientes.

Como medidas de asociación para identificar factores de riesgo se calculó la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se tomó como significativa una RM mayor de 2 y el IC 95% que no incluyera la unidad.

Para cuantificar la utilidad de las alteraciones encontradas en la biometría hemática para el diagnóstico de sepsis y tratar de usar estos cambios en la identificación de los diferentes agentes causales, se calcularon las razones de probabilidad antes y después de la prueba. En todos los pacientes de nuestra unidad con sospecha de sepsis partimos de la posibilidad de aislamiento específico, según la frecuencia de recuperación de estos gémenes. Las posibilidades postprueba se calcularon con base en las siguientes fórmulas:

- Razón de probabilidad de la prueba positiva = sensibilidad/1-especificidad.
- Posibilidad postprueba = posibilidad preprueba × razón de probabilidad.³⁶

Resultados

Pacientes y agente causal

Se revisaron un total de 202 expedientes de pacientes que reunieron los criterios de inclusión y que habían sido hospitalizados durante el período comprendido desde enero de 1994 a diciembre de 1999. Se separó a 142 pacientes con infección por germen identificado en el hemocultivo, a quienes se les denominó "casos" que a su vez se subdividieron según el agente causal en tres grupos.

Grupo 1. Se incluyeron 70 pacientes con aislamiento en sangre de *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus coagulasa negativo*, se les denominó Gram positivos.

Grupo 2. Con 62 pacientes en quienes se

aisló *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marscences*, *E. coli* y *Pseudomonas*, se le llamó "Gram negativos".

Grupo 3. Comprendió 10 pacientes con identificación de *Candida albicans*, que se mencionarán como "infección por *Candida*".

En los 60 pacientes restantes, con cultivo negativo, se revisó el expediente clínico y se encontró que la sospecha de sepsis tenía poco fundamento y no se usaron antimicrobianos, por lo que se consideró como un grupo sin infección demostrada y se denominó "grupo control".

Un grupo más grande de 156 pacientes resultó con cultivo de sangre negativo, pero con datos clínicos que sugieren infección sistémica y que requirieron trata-

miento antimicrobiano sistémico, no se les incluyó en el análisis y se consideraron como "pacientes con sepsis sin germe aislado".

Características generales

Los datos generales de los pacientes se describen en el cuadro 1. En todos los grupos de pacientes estudiados predominó el sexo masculino, la mediana de la edad gestacional fue de 37 semanas (con variación de 24 a 43), siendo discretamente menor en el grupo de *Candida*, sin que ésta fuese una diferencia estadísticamente importante. La edad postnatal con mediana de 18 para el grupo de casos y 6 para controles, la cual fue significativa. El peso fue similar en ambos grupos. La estancia hospitalaria tuvo una mediana de 15 días en el grupo con infección y tres en el de pacientes control.

Cuadro 1
Características generales de los pacientes

	Gram (+)	Gram (-)	<i>Candida</i>	Controles
Sexo M (%)	71	60	80	60
Edad gestacional (semanas)	37 (25-42)	38 (27-42)	36 (30-43)	38 (28-41)
Edad postnatal (días)	10 (3-80)	18 (3-90)	25 (4-38)	6 (3-60)
Peso (g)	2,130 (490-4,630)	2,425 (830-4,140)	1,850 (600-3,600)	2,780 (900-4,900)
Estancia hospitalaria (días)	8 (1-80)	15 (1-90)	18 (9-60)	3 (1-60)

Mediana (variación)

Cuadro 2
Valores de leucocitos y plaquetas en los diferentes grupos

Grupo	Leucocitos	Bandas	Plaquetas
Gram (+)	13,700 (2,500-74,000)	245 (0-6033)	11,4000 (9,000-603,000)
Gram (-)	14,700 (11,00-64,600)	201 (0-9,044)	75,000 (3,000-541,000)
<i>Candida</i>	18,250 (10,600-58,000)	829 (0-4018)	106,000 (35,000-600,000)
Sin infección	12,400 (2,100-29,200)	21 (0-2,800)	177,500 (72,000-463,000)

Mediana (variación).

Exámenes de diagnóstico

De los principales exámenes de laboratorio encontramos que en la biometría hemática la cuenta de leucocitos presentó una gran variabilidad, con una mediana similar en los grupos de infección y control. En los subgrupos de pacientes con infección fue mayor el número de leucocitos para los pacientes con *Candida*, con una variabilidad muy amplia en todos los grupos. Se muestra el número de plaquetas en cada grupo, donde sólo en el grupo de Gram negativos destacan valores más bajos que en el resto, diferencia que resultó significativa. La variabilidad en todos los grupos es muy amplia. Otra variable que mostró diferencias fue la cuenta de bandas totales, cifras claramente diferentes entre casos y controles, en los primeros con aumento en el subgrupo de *Candida* (cuadro 2). Otros exámenes analizados y sin diferencias entre los grupos fueron: acidosis metabólica, citoquímico de LCR y cambios en la morfología de leucocitos.

Análisis divariado

Las variables de mayor importancia clínica que se estudiaron se describen en el cuadro 3. Para el grupo Gram positivos destacan: menor edad gestacional, bajo peso al nacer, instalación de catéter venoso central, intubación endotraqueal, cirugía previa y administración de nutrición parenteral. Para el grupo Gram negativos: el tiempo de hospitalización, diagnóstico de problema médico, administración previa de antimicrobianos, instalación de catéter central, intubación endotraqueal, acidosis metabólica, relación bandas/neutrófilos mayor de 0.2 y plaquetas menores de 100,000. En el grupo de *Candida*: la edad postnatal, tiempo de hospitalización previa, uso de antimicrobianos, catéteres, intubación, sonda pleural, cirugía previa y nutrición parenteral, así como una cuenta de leucocitos anormal y bandas totales mayor de 1,000.

Cuadro 3
Factores de riesgo para desarrollar sepsis de acuerdo con diferentes grupos de gérmenes

Factor	Gram (+)		Gram (-)		<i>Candida</i>	
	RM	IC 95%	RM	IC 95%	RM	IC95%
Edad postnatal	0.82	0.43-1.58	1.80	0.91-3.60	7.31	0.90-159**
Peso <1,500 g	2.4	1.01-4.53**	0.84	0.37-1.9	2.62	0.58-11.31
Semanas de edad gestacional < 35	3.36	1.22-5.13**	0.58	0.58-1.30	3.36	0.79-14.39
Tiempo de hospitalización	0.96	0.51-1.80	2.34	1.21-4.55**	12.8	1.6 – 281**
Diagnóstico médico	1.89	1.0-3.57**	2.18	1.13-4.70**	0.48	0.09-1.6
Uso antimicrobianos	2.10	1.12-3.96**	3.25	1.65-6.42**	12.07	(1.5-100)**
Catéteres	2.85	1.42-5.8**	3.08	1.46-6.58**	5.77	0.71-126
Intubación	3.39	1.46-8**	3.84	1.53-10.5**	4.24	0.55-90
Sonda pleural	1.4	0.64-3.07	1.54	0.69-3.41	4.65	1.09-19**
Cirugía	2.04	1.06-3.94**	2.06	1.1-4.0**	2.05	0.49-8.63
NPT	2.19	1.12-4.32**	1.30	0.67-2.55	7.40	1 – 156**
Acidosis metabólica	1.57	0.71-3.46	2.99	1.36-6.64**	0.48	0.02-3.98
Rel. B/N > 0.02	0.88	0.34-2.2	3.12	1.28-7.66**	2.86	0.54-13.67
Plaquetas < 100,000	1.49	0.78-2.82	3.34	1.71-6.58**	1.09	0.24-4.59
Leucocitos <5000 o >15000	1.01	0.54-1.89	1.73	0.90-3.3	4.83	0.90-34**
Bandas totales > 500	1.68	0.85-3.29	1.27	0.63-2.54	3.71	0.8-16.59**

Razones de probabilidad

En el cuadro 4 se describen los resultados del cálculo de las razones de probabilidad de la cuenta de leucocitos, de las plaquetas y de las bandas totales, se realizó el estudio con estratificación de resultados. Destacan con una razón de probabilidad igual o mayor de tres en el grupo Gram positivos una cuenta de plaquetas menor de 75,000/mm³ y bandas totales mayores de 800. En el grupo Gram negativos se encontraron resultados similares con muy clara diferencia de probabilidad pre y postprueba con una cuenta de bandas totales mayor de 1,000. En el grupo

Candida son los mismos factores, pero con una diferencia en las probabilidades pre y postprueba en la cuenta de plaquetas menor de 75,000; y se agrega la característica de una cuenta de leucocitos de 15,000 a 20,000/mm³. Aunque en este caso la diferencia pre y postprueba sólo es tres veces mayor.

Las posibilidades postprueba mayores se encontraron en el grupo Gram negativos con plaquetopenia menor de 75,000/mm³ hasta 89% y bandas totales mayores de 1,000 hasta 95% y en Gram positivos sólo plaquetopenia menor de 75,000/mm³ de 92%.

Cuadro 4
Razones de probabilidad con diferentes puntos de corte y de acuerdo con cada germen
Para prueba positiva

	Gram (+)			Gram (-)			<i>Candida</i>		
	Leucocitos	PPrep	RP	Ppost	PPrep	RP	Ppost	PPrep	RP
< 5000	49%	1.6	60%	43%	3.7	74%	7%	0	0
5,001 – 10,000	49%	0.77	42%	43%	0.57	30%	7%	0	0
10,001 – 15,000	49%	0.85	45%	43%	0.73	36%	7%	0.57	3.8%
15,001 – 20,000	49%	2.1	66%	43%	1.4	52%	7%	4	21%
20,001 – 25,000	49%	0.68	39%	43%	1	43%	7%	0.62	4%
25,001 – 30,000	49%	0.93	47%	43%	1.07	45%	7%	3.3	18%
Plaquetas									
<50,000	49%	3.4	76%	43%	8	86%	7%	4	21%
50,001 – 75,000	49%	12	92%	43%	11	89%	7%	30	67%
75,001 – 100,000	49%	5	82%	43%	2	60%	7%	0	0
100,001 – 125,000	49%	1.3	55%	43%	1	43%	7%	2.5	15%
125,001 – 150,000	49%	0.63	37%	43%	0.81	38%	7%	0	0
>150,000	49%	0.5	32%	43%	0.34	21%	7%	0.42	2%
Bandas									
<200	49%	0.67	39%	43%	0.71	35%	7%	0.28	1%
201-400	49%	0.95	47%	43%	0.8	38%	7%	1.33	8
401-600	49%	1.6	60%	43%	1.3	50%	7%	0	0
601-800	49%	0	0	43%	0	0	7%	0	0
801-1,000	49%	4	79%	43%	4	74%	7%	3	17%
>1,000	49%	2.2	67%	43%	27	95%	7%	2	12%

Discusión

La sepsis en el periodo neonatal es cada vez más frecuente en las UCIN debido a la mayor sobrevida de los pacientes, aumento en los procedimientos invasivos y uso inadecuado de antimicrobianos,^{1, 3, 7} en ocasiones se llegan a presentar brotes epidémicos y aparición de gérmenes multirresistentes con episodios de letalidad alta, por lo que se requiere tratamiento temprano para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Se acepta por completo que se inicie un tratamiento antimicrobiano en cuanto se sospecha la infección sistémica.

Para aumentar la eficiencia en el esquema de antibióticos que se indica en la UCIN es necesario conocer la frecuencia de la recuperación bacteriológica en todas las épocas del año, y decidir esquemas empíricos con base en la prevalencia. En más de 50% de los casos se prescriben antibióticos para sepsis neonatal sin que exista recuperación bacteriológica, lo que hace necesario un segundo o tercer esquema de antimicrobianos, por mala evolución clínica, aumentando las posibilidades de uso inadecuado de estos fármacos. El presente trabajo busca resultados que mejoren la posibilidad de ofrecer tratamientos más apropiados con bases más "duras". Cuantificamos los factores de riesgo en el desarrollo de sepsis neonatal según el agente causal, y obtuvimos una serie de situaciones identificadas en otros estudios, que aunque no son específicas para cada agente causal son un refuerzo para el clínico que sospecha sepsis en un neonato. Como factores de riesgo encontramos menor edad gestacional, peso bajo, con más tiempo de estancia hospitalaria, uso de catéteres intravasculares, NPT y otros. Cuando se cuantificó la RM por agente causal, encontramos para sepsis por Gram positivos: menor edad gestacional, peso bajo, intubación, catéter intravascular, NPT, cirugía y padecimiento de tipo médico.

Para los Gram negativos encontramos: catéter, intubación, uso previo de antibióticos, cirugía, mayor tiempo de hospitalización y acidosis metabólica.

Por último, en el grupo de *Candida* se identificó: uso previo de antimicrobianos, mayor tiempo de hospitalización, NPT, sonda pleural, intubación, menor edad gestacional, mayor edad postnatal, con más tiempo de estancia hospitalaria y factores descritos en otros estudios.¹³⁻¹⁷

La BH en el análisis divariado sólo demostró utilidad en las infecciones por Gram negativos con relación

B/N menor de 0.2, plaquetopenia. En Gram positivos no hubo cambios que fueran significativos, para *Candida* la relación B/N, plaquetopenia y leucocitosis fue más frecuente, pero no importante, probablemente por su baja frecuencia en nuestros casos. Las posibilidades de fallecimiento fueron mayores en Gram negativos.

En relación con las razones de probabilidad que cuantificamos en el presente trabajo, fue de mayor precisión la plaquetopenia en los tres grupos, aumentando las posibilidades de diagnóstico postprueba en más del doble que la preprueba, pero más notable en el grupo de *Candida*, con razón de probabilidad de 30 y aumentando la posibilidad postprueba de 7 a 67%; y las bandas mayores de 1,000 totales dieron una razón de probabilidad de 27 en el grupo Gram negativos, lo que aumentó la posibilidad postprueba de 43 a 95, una de las mayores posibilidades de una prueba diagnóstica.

Los cambios en la BH tal como los encontramos han sido ampliamente cuestionados, incluso en un trabajo reciente, al igual que en éste, se consideran poco sensibles y específicos los cambios en la cuenta de leucocitos, e importante la presencia de formas jóvenes como bandas y el incremento en la relación B/N, lo cual es diferente a resultados de trabajos realizados en años anteriores por distintos grupos. Es posible que los cambios se deban a la participación de pacientes con sepsis sin germe aislado, lo que hace dudar de la certeza del diagnóstico de sepsis, pues se podrían estar considerando en este grupo a pacientes con patologías no infecciosas.

Si bien las razones de probabilidad no dan una certeza, es claro que un médico que se enfrenta a un paciente gravemente enfermo espera obtener resultados que contribuyan a dar un tratamiento, pero con el análisis de razón de momios prácticamente no fue útil la BH en ninguno de los grupos y, por el contrario, las razones de probabilidad aumentaron la certeza diagnóstica en Gram positivos de 49% a 92%, en los Gram negativos de 43 a 89 y en *Candida* de 7 a 67, y las bandas con más del doble de posibilidades postprueba cuando eran mayores de 1,000.³⁸

La presencia de leucocitosis o leucopenia no fue un factor de riesgo en ninguno de los tres grupos, resultado semejante al de otros informes realizados durante la primera semana de vida,³⁶⁻³⁷ a diferencia de nuestro estudio en el que todos los pacientes infec-

tados tenían más de siete días de vida. La plaquetopenia³⁴⁻³⁷ es una alteración observada en pacientes con sepsis, encontramos que su presencia es más frecuente en el grupo de Gram negativos, lo cual es un factor de riesgo hasta tres veces mayor, lo que coincide con otros estudios.³⁹

Se ha intentado identificar otros marcadores tempranos de sepsis para limitar el uso indebido de antimicrobianos,⁴⁰⁻⁴² o por simple consenso,⁴³ esfuerzos que consideramos de gran importancia en la práctica diaria pero que no llegan a ser definitivos. Consideramos que con el uso apropiado de las razones de probabilidad desarrolladas en el presente trabajo, se puede lograr una aproximación diagnóstica adecuada con los elementos más accesibles y en trabajos próximos esta-

blecer la utilidad de los marcadores de inflamación en el diagnóstico de sepsis.

A manera de conclusión podemos afirmar que, de acuerdo con la experiencia con nuestros pacientes, es posible sospechar en los recién nacidos pretérmino, con uso previo de antimicrobianos, NPT, tiempo largo de estancia y plaquetopenia, infección por *Candida* e iniciar esquema de tratamiento con antimicóticos. En cambio en pacientes con peso bajo, cirugía previa, uso de antimicrobianos y que cursan con plaquetopenia y bandemia se puede sospechar infección por Gram negativos. En el grupo de Gram positivos estarían los pacientes con poca edad gestacional, uso de catéter intravascular y con cambios poco específicos en la BH.

Bibliografía

1. Polin, AR y L Saiman, "Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit", *Neo Review*. 2003; 4: e81-89.
2. Jason, JM, "Infectious disease-related deaths of low birth weight infants, United Stated, 1968-1982", *Pediatrics*. 1989; 84: 296-299.
3. Bennett, R, S Bergdahl y M Eriksson, "The outcome of neonatal septicemia during fifteen years", *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 78: 40.
4. Mandal, G, M Raghavan, B Vishnu, S Srinivasan, "Neonatal septicemia among inborn and outborn babies in referral hospital", *Indian J Pediatr.* 1991; 58: 529-533.
5. Sharma, P, D Halder, A Dutta *et al.*, "Bacteriological profile of neonatal septicemia", *Indian J Pediatr.* 1987; 24: 1011-1017.
6. Yoaraj, JS, MA Elward y JV Fraser, "Rate, risk factors and outcome of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care units patients", *Pediatrics*. 2002; 110: 481-485.
7. Klein, OJ, "Bacterial sepsis and meningitis", en SJ Remington y OJ Klein, "Infectious diseases of the fetus and newborn infant", 5^a ed, W B Saunders, Filadelfia, 2001, 943-998.
8. Dimwits, LG, CE Haley y WW Gregory, "Neonatal intensive care unit bacteria: emerge of gram-positive bacteria as mayor pathogen", *Am. J Infect. Control.* 1987; 15: 141-147.
9. Hemming, VG, JC Overall y MR Britt, "Nosocomial infection in a newborn intensive care unit: result of forty-one months of surveillance", *N Engl. J Med.* 1976; 294: 1310-1316.
10. Gladstone, IM, RA Ehrenkranz y SC Edberg, "A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience", *Pediatr. Infect. Dis. J* 1990; 9: 819-825.
11. Saiman, L, "Risk factors or hospital acquired infections in the neonatal intensive care unit", *Sem. Perinatol.* 2002; 26: 315-321.
12. Kumar, A, S Ramji, K Prakash y S Thirupuram, "Neonatal nosocomial infections: profile and risk factors", *Indian J Pediatr.* 1997; 34: 297-302.
13. Siegel, JD y GM McCracken, "Sepsis neonatorum", *N Engl. J Med.* 1981; 304: 642-647.
14. Edwards, MS, CV Jackson y CJ Baker, "Increased risk of group B streptococcal disease in twins", *JAMA*. 1981; 245: 2044-2046.
15. Pass, MA, S Khare y HC Dillon, Jr., "Twin pregnancies: incidence of group B streptococcal colonization and disease", *J Pediatr.* 1980; 97: 635-637.
16. Naeye, RL, "Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections", *N Engl. J Med.* 1979; 300: 819-823.
17. Ledger, WJ, "Complications associated with invasive monitoring", *Sem. Perinatol.* 1978; 2: 187-194.
18. Harris, H, D Wirtschafter y G Cassidy, "Endotracheal intubations and relationship to bacterial colonization and systemic infection in newborn infant", *Pediatrics*. 1976; 58: 816-823.
19. Powell, DA, J Aungst, S Snedden, N Hansen y M Brady, "Broviac catheter-related *Malassezia furfur* sepsis in five infant receiving intravenous fat emulsions", *J Pediatr.* 1984; 105: 987-990.
20. Rubin, GR, JP Sánchez, J Siegel, G Levine, S Saiman, RW Jarvis *et al.*, "Evaluation and treatment in neonates with suspected late onset sepsis: a survey of neonatologists' practices", *Pediatrics*. 2002; 110 (4). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/e42>.
21. Faix, RG, SM Kovarik TR Shaw y R V Johnson, "Mucocutaneus and invasive candidiasis among very low weight (<1500 grams) infant in intensive care nursery: a prospective study", *Pediatrics*. 1989; 83: 101.
22. Dillon, HC y BM Gray, "Group streptococcal carriage and disease: a 6 year prospective study", *J Pediatr.* 1987; 110: 31-36.

23. Klein, JO, "Bacteriology of neonatal sepsis", *Pediatr. Infect. Dis. J* 1990; 9: 778.
24. Phillips, G y C Golledge, "Fungal infection in neonates", *J Antimic. Chem.* 1991; 28: 159.
- Baley, JE, "Neonatal candidiasis: the current challenge", *Clin. Perinatol.* 1991; 182: 263.
25. Sharp, AM, FC Odds y EG V Evans, "Candida strains from neonates in a special care baby unit", *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 48.
26. Freedman, RM, DL Ingram e I Gross, "A half century of neonatal sepsis at Yale", 1981;135: 140-144.
27. Zipursky, A, J Palko, R Milner y GI Acensúa, "The hematoloy of bacterial infections in premature infants", *Pediatrics*. 1976; 57: 839-853.
28. Philip, AGS y JR Hewitt, "Early diagnosis of neonatal sepsis", *Pediatrics*. 1980; 65: 1036-1041.
29. Rodwell, RL, AL Leslie y DI Tudhope, "Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system", *J Pediatr.* 1988; 112: 761-770.
30. Philip, AG, "Detection of neonatal sepsis of late onset", *JAMA*. 1982; 247: 489-492.
31. Chardna, A, MN Rao, M Srinivas y S Shyamala, "Rapid diagnostic test in neonatal septicemia", *Indian J Pediatr.* 1998; 55: 947-953.
32. Durand, M, R Ramamathan, B Martinelli y M Tolentino, "Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weights of 510 to 3920 grams", *Pediatrics*. 1986; 78: 245-250.
33. Weber, TR, KW West y JL Groisfeld, "Broviac central venous catheterization in infants and children", *Am. J Surg.* 1983; 145: 202-204.
34. Harvis, W R, A K Higsmith, J R Allen y R W Haley, "Polymicrobial bacteria associated with lipid emulsion in a neonatal intensive care unit", *Pediatr. Infect. Dis. J* 1983; 2: 203-208.
35. Suchman, A L, y G J Dolan, "Odds and likelihood ratios", en R J Panzer, E R Black y E F Griner, *Diagnostic strategies for common medical problems*, Ed. British Medical Journal, Liverpool. 1991, 29-34.
36. Way, S B, M Mori y M A Faller, "Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study", *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2349.
37. Jahnke, S, G Bartiromo y M Marsels, "The peripheral white blood cell count in the diagnosis of neonatal infection", *J Perinatol.* 1985; 5: 50-56.
38. Modanlou, H D y O B Ortiz, "Trombocytopenia in neonatal infection", *Clin. Pediatr.* 1981; 20: 402-407.
39. Mahieu, M L, J J de Dooy, R V Cossey, L L Goznes, L S Vrancken y A Y Jespers, "Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates", *Crit. Care Med.* 2002; 30: 1459-1466.
40. Franz, A R, G Steinbach, M Kron y F Pohlandt, "Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants", *Acta Paediatr.* 2001; 90: 1025-1032.
41. Franz A R, G Steinbach, M Kron y F Pohlandt, "Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and c reactive protein as markers of bacterial infections", *Pediatrics*. 1999; 104: 447-453.
42. Escobar, G J, T Zukin, M S Usatin, J Lemusurier, D Honeychurch y M A Armstrong, "Early discontinuation of antibiotic treatment in newborns admitted to rule out sepsis: a decision rule", *Pediatr. Infect. Dis. J* 1994; 13: 860-866.