

Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía

Dres. Eduardo Perotti*, Carlos Cazales*, Miguel Martell†

Centro Uruguayo de Perinatología y
Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas

Resumen

La sepsis neonatal es una enfermedad frecuente y muy grave en los neonatos internados que requiere un diagnóstico rápido para tomar una conducta adecuada.

Se plantea como objetivos del presente trabajo la evaluación de variables clínicas y paraclínicas para mejorar el diagnóstico de sepsis neonatal tardía mediante la razón de verosimilitud (RV) y de la probabilidad posprueba. En un estudio retrospectivo se analizaron 47 historias de neonatos con el diagnóstico clínico de sospecha de sepsis. Las variables estudiadas para mejorar el diagnóstico fueron: antecedentes de cirugía, acidosis metabólica progresiva en pacientes bien ventilados y hepatomegalia como datos clínicos; hiperglucemia, número de glóbulos blancos y plaquetas como información rápida de laboratorio. Se aceptó como definición de sepsis la información clínica con la que se hizo el diagnóstico de sepsis más el hemocultivo positivo. Se calculó para cada una de ellas la RV. Usando el nomograma de Fagán se estimó cómo mejoraba el diagnóstico cuando una de las variables estaba presente.

Para una prevalencia de sepsis en la unidad de 34% se encontró que las variables estudiadas mejoraban la probabilidad de sepsis. El antecedente quirúrgico, la acidosis y la leucopenia alcanzan una probabilidad de 62,6%, la hepatomegalia 57% y la hiperglucemia, la leucocitosis y la plaquetopenia 45%. Se concluye que frente a un neonato con clínica de sospecha de sepsis que presente algunas de las variables que se estudian, tiene 50% o más de probabilidades de tener una sepsis y se aconseja tomar una conducta activa.

Palabras clave: SEPSIS – diagnóstico.
RECIÉN NACIDO.

* Posgrados de Pediatría

† Ex Prof. de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Correspondencia: Dr. Miguel Martell

Avenida Italia 2731, Apto. 601. Montevideo, Uruguay

E-mail: migale@multi.com.uy

Presentado: 10/5/05.

Aceptado: 22/9/05.

Introducción

La sepsis neonatal tardía de origen bacteriano es la causa más frecuente de morbimortalidad en los neonatos internados después de la segunda semana de vida, cuya manifestación clínica es habitualmente inespecífica, pudiendo retardar el diagnóstico. Durante los primeros tres días de vida sólo 4% de las muertes en los neonatos de muy bajo peso al nacer son atribuibles a infecciones, mientras que este porcentaje aumenta a 45% después de la segunda semana^(1,2). Entre 10% y 25% de los casos se asocia con meningitis^(3,4). Además se ha encontrado que los nacidos de muy bajo peso que han tenido sepsis en su evolución^(5,6), aun en ausencia de meningitis, tienen mayor riesgo de alteraciones del crecimiento cefálico y del desarrollo neuropsíquico. El feto y el recién nacido, especialmente los de más bajo peso y menor edad gestacional, tienen una inmadurez funcional de los mecanismos inmunológicos que favorece la infección así como un sistema nervioso muy vulnerable a sustancias que se producen durante la misma⁽⁷⁻⁹⁾.

Se describen en el recién nacido dos modelos de sepsis: la sepsis temprana en los primeros cuatro días de vida y la sepsis tardía del quinto día en adelante^(3,7). Esta última es entre tres y diez veces más frecuente que la primera⁽⁷⁾. Las manifestaciones clínicas así como los factores de riesgo de infección varían en la sepsis temprana y tardía. Los factores predisponentes de sepsis temprana son la infección ovular, la prematurez, el bajo peso al nacer y las malformaciones congénitas⁽³⁾. En la sepsis tardía los factores de riesgo materno son menos importantes y se observa con más frecuencia en neonatos que requieren cuidado intensivo. Es importante distinguir lo más rápido posible el neonato que presenta una sepsis de aquel que no la tiene. La sintomatología del neonato en terapia intensiva que se complica con una sepsis es variable, ya que este diagnóstico se plantea cuando la evolución no es la esperada o aparecen síntomas inespecíficos. En la literatura^(3,9-11) se describe la frecuencia de múltiples signos y síntomas en la sepsis tardía, pero los datos acerca del valor predictivo y de la razón de verosimilitud son aún insuficientes para tener una buena probabilidad diagnóstica. Cuando esta sintomatología se presenta simultánea o sucesivamente en pocas horas se hace el diagnóstico de lo que habitualmente se llama "sospecha de sepsis". De acuerdo con la firmeza de esa sospecha se comienza con la realización de pruebas para comprobar la sepsis y se plantea o no la administración de antibióticos hasta tener la confirmación del cultivo⁽¹²⁾. Moyer llama a esta etapa "umbral de acción", que se define como la probabilidad de enfermedad, donde el médico realiza una intervención solicitando exámenes o comenzando un tratamiento porque considera que es más beneficioso que nocivo⁽¹³⁾. Es im-

portante en esta etapa considerar que la realización de las pruebas para confirmar el diagnóstico de sepsis puede producir efectos negativos en el paciente como son la desestabilización, facilitar la invasión bacteriana, pérdida de sangre, además de generar más costos. La clínica y las pruebas de laboratorio para detectar sepsis, evaluando las modificaciones que produce el germen en el huésped, no se manifiestan inmediatamente que aquél entra en el organismo, sino que tienen un período latente variable. Kellogg ha encontrado que el resultado del cultivo tiene un promedio de 28 horas (rango: entre 11 y 96 horas)⁽¹⁴⁾. En 88% de los casos el cultivo fue positivo antes de las 48 horas. El mismo autor refiere que el número de unidades formadoras de colonias por centímetro cúbico de sangre fue de diez o menos en 68% de la muestra, esto hace que el volumen de la muestra sea importante y debe ser consignado en la extracción. Una prueba diagnóstica o un signo o síntoma determinado será útil si aumenta la capacidad clínica de mejorar el diagnóstico temprano, sea aumentando la capacidad de detectarla (sensibilidad) o de descartarla (especificidad). Sensibilidad y especificidad no cambian cuando aumenta la frecuencia de la enfermedad, pero sí cambia el valor predictivo⁽¹⁵⁾. La aplicación del teorema de Bayes ayuda a conocer cómo cambia el valor predictivo de la prueba cuando se conoce la prevalencia de la enfermedad⁽¹⁶⁾. Así se tiene que el diagnóstico mejorará cuando se conoce la prevalencia de la enfermedad y la calidad de la prueba diagnóstica. Una forma de evaluar la prueba es determinar la razón de verosimilitud (RV) [en la literatura inglesa se le llama Likelihood Ratio (LR) a la RV]. La RV es la comparación entre la probabilidad de encontrar un resultado positivo en los pacientes que tienen la enfermedad con la probabilidad de encontrar ese mismo resultado en los pacientes que no tienen la enfermedad. Conociendo la probabilidad previa y la razón de RV de la segunda prueba se puede calcular la probabilidad posprueba de que el paciente tenga la enfermedad. Puede hacerse con la aplicación de una ecuación^(17,18), o con la ayuda del nomograma del teorema de Bayes desarrollado por Fagán⁽¹⁹⁾, o con un programa estadístico (Graph Pad Prism TM. Versión 2.0)⁽²⁰⁾. Se plantea como objetivo del presente trabajo la aplicación de la RV de variables clínicas y paraclínicas para definir mejor el umbral de intervención a fin de mejorar el diagnóstico de sepsis tardía.

Material y método

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 228 recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Uruguayo de Perinatología por el período de un año, desde el 1º de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre del mismo año. En 47 de ellos, después del quinto día de vida se planteó el diagnóstico

de sospecha de sepsis. Este diagnóstico fue realizado por los médicos de la unidad cuando estaban presentes dos o tres de los siguientes signos: hipotermia, temperatura axilar menor a 36°C, hipertermia, temperatura axilar mayor a 37,5°C, mala perfusión periférica, apneas con o sin bradicardia y caídas de la saturación, quejido audible, aumento de la dificultad respiratoria, “no luce bien”, letargia, distensión abdominal, rechazo al alimento o retención gástrica mayor de 20% a las dos horas de la ingesta^(3,9-11). Ante esta situación, en todos los casos se realizaron dos hemocultivos (1 ml de sangre cada uno), hemograma, glucemia y punción lumbar. Ningún paciente recibía antibióticos desde por lo menos 48 horas antes. Se definió como sepsis bacteriana el cuadro clínico de “sospecha de sepsis” más el hemocultivo positivo. Las variables clínicas estudiadas para mejorar el diagnóstico de sospecha de sepsis fueron: antecedentes de cirugía, acidosis metabólica progresiva en pacientes bien ventilados y hepatomegalia. En la paraclínica se evaluó: hiperglucemia, leucocitosis (más de 25.000), leucopenia (menos de 5.000) y plaquetopenia (menos de 40.000).

La evolución y el tratamiento de los neonatos fueron seguidos diariamente con registro médico y de enfermería.

Análisis estadístico. Cálculo de la razón de verosimilitud⁽²¹⁾. La razón de verosimilitud se puede calcular de dos maneras: a) conociendo la sensibilidad y especificidad de la prueba, y b) dividiendo la probabilidad de obtener una prueba positiva entre los verdaderos enfermos (sensibilidad o porcentaje de verdaderos positivos) sobre la probabilidad de obtener una prueba positiva entre los individuos que no tienen la enfermedad (porcentaje de falsos positivos). Así se tiene:

$$RV = \frac{\text{sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}}$$

o

$$RV = \frac{\% \text{ de verdaderos positivos}}{\% \text{ de falsos positivos}}$$

La razón de verosimilitud cuando tiene un valor igual a 1 indica que el segundo procedimiento diagnóstico no cambia la probabilidad previa. Cuando el valor es mayor aumenta la probabilidad del diagnóstico de la segunda prueba y es importante cuando es de 4 o más.

Cálculo de la probabilidad posprueba. Una vez que se tiene el valor de la RV para cada variable, la probabilidad posprueba puede calcularse con una ecuación⁽¹⁷⁻²¹⁾ o con el nomograma desarrollado por Fagán⁽¹⁹⁾. El valor de la prevalencia usada fue de = 0,34 (34%).

Para la descripción de las variables cuantitativas continuas se usó como medida de resumen central la mediana y como medida de dispersión el rango. Para las variables

cualitativas se describió la proporción y el intervalo de variación con 95% de confianza (IC: 95%).

Para comparar dos grupos de variables continuas se usó la prueba no paramétrica de Mann Whitney. Esta aceptó como nivel de significación un error alfa menor de 5% ($p < 0,05$).

Para evaluar en forma cuantitativa la clínica y paraclínica en el diagnóstico de sepsis se usó la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo. Para cada variable estudiada se calculó la RV. El valor de la prevalencia se usó como probabilidad preprueba.

Uso del nomograma de Fagán para la probabilidad posprueba (figura 1)⁽¹⁹⁾. El nomograma tiene tres columnas: la primera es la probabilidad de tener la enfermedad antes de la prueba (prevalencia), la segunda es la razón de verosimilitud, y la tercera la probabilidad posprueba. Con una regla se tira una línea entre la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud. La prolongación de esa línea corta en la tercera columna el porcentaje de probabilidad de tener la enfermedad. Por ejemplo, si al cuadro clínico de sospecha de sepsis se asocia el antecedente de haber tenido una cirugía se posee una $RV = 3,65$. Cuando se extiende la recta entre 34%, que es el valor de la prevalencia, y el de la RV de 3,25, se corta la tercera columna en 62% (probabilidad posprueba).

Resultados

Se confirmó sepsis, por hemocultivo, en 16 neonatos (34,0%; IC: 95% = 20,5-47,5) de los 47 con sospecha de sepsis. La mediana de edad al diagnóstico fue de 23,5 días (rango: 5 a 28), la mediana de peso al nacer fue de 1.363 gramos (rango 800 a 2.880) y la edad gestacional de 32,5 semanas (rango: 25 a 39). Para el grupo de 31 neonatos que no se confirmó el diagnóstico de sepsis, la mediana de edad en el momento de sospecha de sepsis fue de 17 días (rango 7 a 40), la mediana de peso al nacer fue de 1.820 gramos (rango: 820 a 3.750) y la mediana de edad gestacional de 33 semanas y 2 días (rango entre 27 y 40). No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos.

Valores hematológicos: en el grupo con sepsis el número de leucocitos fue de 10.300/mm³ (rango 2.600 a 75.000), la mediana de polimorfonucleares (PMN) fue de 60% (rango: entre 10 y 85) y la mediana de plaquetas fue de 215.000/mm³ (rango: 14.000 a 352.000). Para el grupo sin sepsis la mediana del número de leucocitos fue de 12.100/mm³ (rango: 3.000 a 68.000), la mediana de PMN fue de 60% (rango: 40 a 90) y la mediana de plaquetas de 204.000 (rango: 18.000 a 501.000). No hubo diferencias significativas en las variables hematológicas entre ambos grupos.

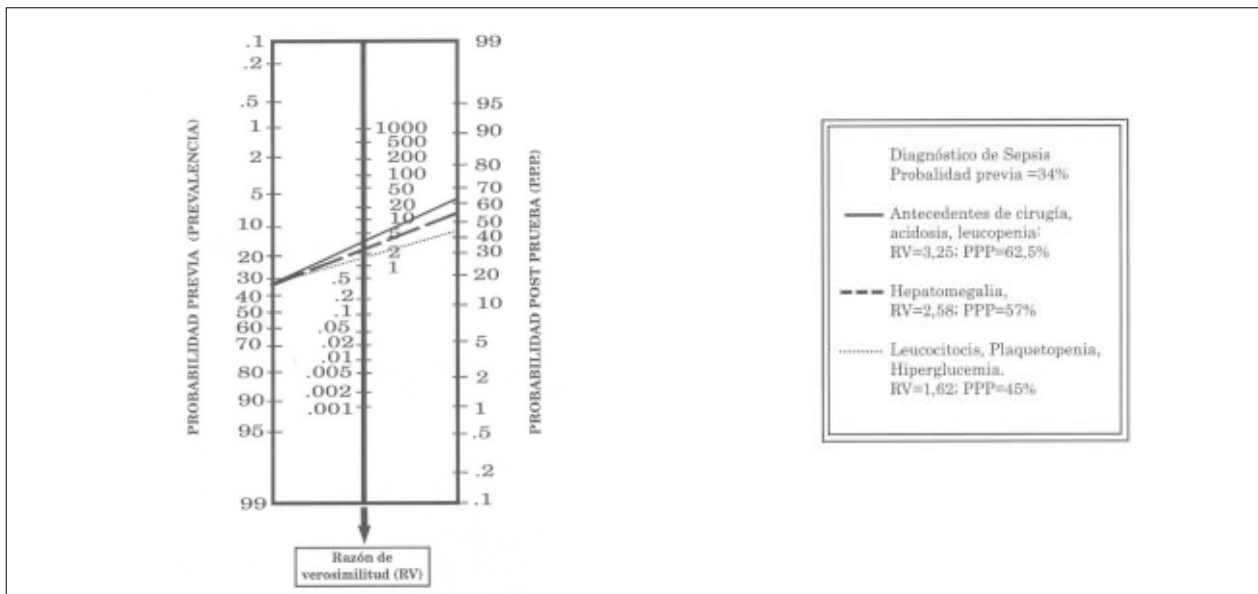


Figura 1. Nomograma de Fagán. Para una prevalencia de 34% se observa como mejora la probabilidad posprueba de las variables estudiadas

Tabla 1. Valor de la clínica y paraclínica en el valor de la sepsis

Parámetros	Sensibilidad	Especificidad	VPP +	VPP -	p	CDP "LR" +	Probabilidad postest (%)
<i>Objetivos</i>							
1. Cirugía	0,13	0,96	0,67	0,62	NS	3,25	62,6
2. Acidosis	0,13	0,96	0,67	0,62	NS	3,25	62,6
3. Visceromegalia	0,31	0,88	0,63	0,66	NS	2,58	57,0
4. Leucopenia	0,13	0,96	0,67	0,62	NS	3,25	62,6
5. Hiperglucemia	0,13	0,92	0,50	0,61	NS	1,62	45,0
6. Leucocitosis	0,13	0,92	0,50	0,61	NS	1,60	45,0
7. Plaquetopenia	0,13	0,92	0,50	0,61	NS	1,62	45,0

VPP+: valor predictivo positivo; VPP-: valor predictivo negativo; CDP "LR": calidad prueba diagnóstica, razón de versomilitud

Razón de verosimilitud y probabilidad posprueba (tabla 1 y figura 1). Si el paciente tuvo antecedentes de cirugía o presentó acidosis o leucopenia, la RV fue de 3,25, que para una prevalencia de 34% aumenta la probabilidad de sepsis a 62,6%. Si presentó visceromegalia la RV fue de 2,58 aumentando el diagnóstico a 57%. Para la leucocitosis, plaquetopenia e hiperglucemia fue de 1,60 aumentando la probabilidad de sepsis a 45%.

Discusión

En el presente estudio se trata de aplicar el teorema de Bayes⁽¹⁶⁻²¹⁾ para mejorar el diagnóstico de sepsis tardía en el neonato. Los clínicos habitualmente combinan estas posibilidades en base a su experiencia. Los resultados muestran que cuando se tiene el cuadro clínico de sospecha de sepsis y están presentes algunos elementos clíni-

cos como son: tener antecedentes de cirugía o acidosis o visceromegalia, se tiene una RV que oscila entre 2,3 y 3,3, que prácticamente duplica la probabilidad del diagnóstico inicial, alcanzando entre 57 y 62,5 de certeza. La explicación de la importancia del antecedente quirúrgico puede estar vinculada a que la cirugía es un procedimiento invasivo donde se rompe la barrera epidérmica, que facilita la penetración de los gérmenes que posteriormente pueden generar una bacteriemia. La acidosis cuya causa no está aún definida^(22,23) se atribuye a una perfusión inadecuada para una demanda metabólica normal o aumentada del paciente séptico. La visceromegalia, especialmente la hepatomegalia, se produce por una congestión hepática por el proceso inflamatorio; es en este órgano que se sintetizan las proteínas reactantes de la fase aguda de la infección^(24,25). Aunque depende de la prevalencia, los valores de la RV permiten evaluar cuánto ayudan las diferentes

pruebas clínicas para alcanzar el diagnóstico final. El valor de la RV de las variables clínicas estudiadas por Bonadio⁽¹⁰⁾ y Singh⁽¹¹⁾ oscilan entre 1 y 3, ligeramente más bajas que en el presente trabajo. La RV para las pruebas hematológicas en el estudio actual fueron de 1,60 para la leucocitosis y 3,3 para la leucopenia, estando dentro del rango descrito en la literatura^(27,28). Las pruebas que tienen una RV más elevada son aquellas que investigan los reactantes de la fase aguda, especialmente la proteína C reactiva (PCR) y las citoquinas⁽²⁹⁻³²⁾. La RV de la PCR, para un punto de corte mayor de 12 mg/l, varía entre 4,9 para Wagle⁽²⁹⁾ y 15 para Ng⁽³⁰⁾, alcanzando una probabilidad posprueba entre 72% y 90%. Las citoquinas, especialmente IL6, TNF y el factor CD64 de los neutrófilos, tienen valores de RV entre 5 y 12, aumentando la probabilidad diagnóstica entre 70% a 80%⁽³⁰⁻³²⁾ (figura 2). Si se considera día "0" de diagnóstico de sepsis el día que comienza la sospecha clínica, las citoquinas comienzan a aumentar antes de este momento ya que lo hacen a las pocas horas de que el germen penetra en la sangre y se elevan en la evolución estimulando las proteínas reactantes de la fase aguda, especialmente la PCR⁽³³⁾. Así se tendrá que la capacidad diagnóstica será variable de acuerdo al momento evolutivo que se haga la dosificación. Las citoquinas preceden a la PCR y a la clínica. Luego la PCR irá aumentando mientras los signos clínicos y paraclínicos se hacen más evidentes⁽³³⁾. Las determinaciones seriadas de PCR o citoquinas, o ambas, son útiles para la evaluación de la evolución de la sepsis, ya que sus valores pueden aumentar si la infección continúa o disminuir si responde al tratamiento^(7,34,35). El uso de téc-

nicas, como la reacción de la polimerasa, han mejorado la exactitud y la rapidez del diagnóstico⁽³⁶⁾. Se han identificado secuencias de DNA común a todas las bacterias como el 16S rRNA. Con esta metodología se puede investigar la presencia de bacterias en volúmenes muy pequeños de sangre (200 microlitros) en un tiempo de nueve horas.

Con respecto a la prevalencia de los episodios de sospecha de sepsis, se encuentra que se confirmaron por hemocultivo 34%. Esta cifra está dentro de los límites que se describen en la literatura, que oscilan entre 12,4% y 45%^(3,7). La mediana de edad al primer episodio séptico en el estudio actual fue a los 23 días, mientras que en la literatura se refiere algo más precoz a los 17 días en menores de 1.500 gramos⁽⁹⁾. Cuando se estudian los factores de riesgo para la sepsis tardía se encuentra que aumentan cuanto más bajo es el peso y la edad gestacional al nacer, la administración de alimentación parenteral y la ventilación mecánica se prolongan^(2,9). Un neonato con clínica de sospecha de sepsis que tenga uno o más de los factores de riesgo o alguna de las variables clínicas descriptas en el presente trabajo tiene alta probabilidad de sepsis y se debe intervenir realizando los exámenes paraclínicos que correspondan y discutir la intervención terapéutica si la condición actual del paciente está comprometida⁽¹²⁾. Sería interesante poder cuantificar con una regresión logística los elementos clínicos de sospecha de sepsis cuánto pueden mejorar el diagnóstico si uno o más de los factores de riesgo o de las variables descriptos están presentes. Así se mejoraría la oportunidad de intervención donde se somete al neonato a maniobras agresivas, que pueden inclu-

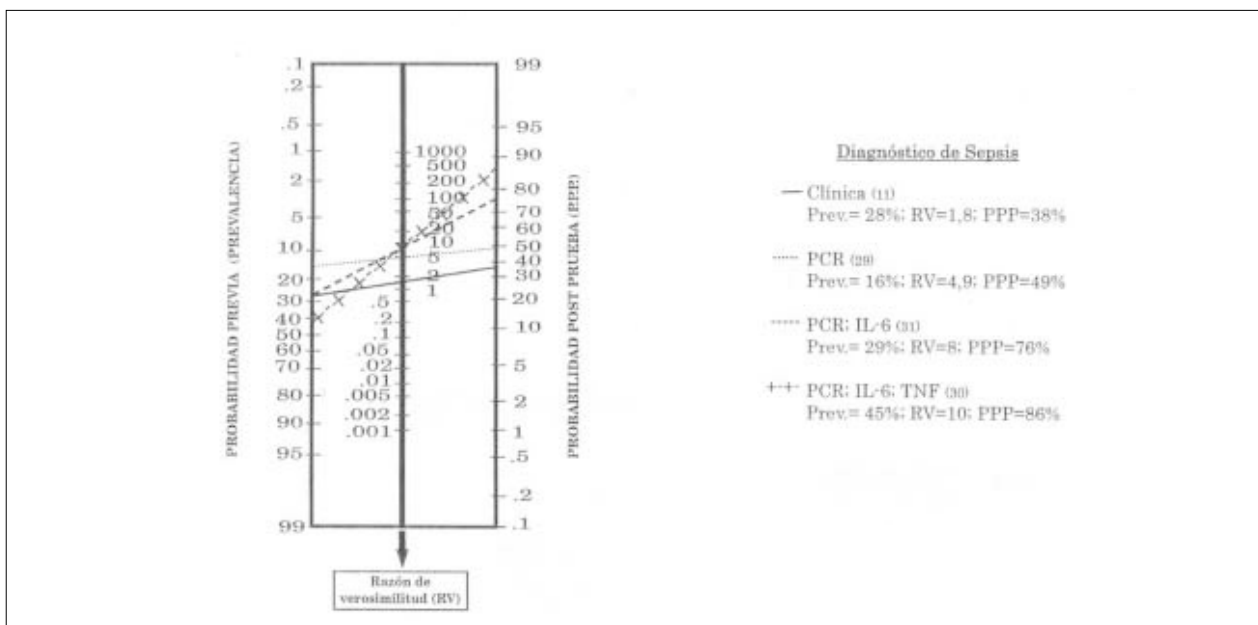


Figura 2. Se compara en el nomograma de Fagán la razón de verosimilitud (RV) de varias pruebas diagnósticas para la sepsis neonatal tardía.

so aumentar las infecciones por contaminación o heridas de punción que producen la inoculación del germen.

Summary

Neonatal sepsis is a frequent and severe disease in hospitalized neonates that requires a prompt diagnosis in order to choose an adequate treatment.

The purpose of this paper is to assess clinical and paraclinical variables to establish diagnosis of late neonatal sepsis through likelihood ratio and probability post-test.

A retrospective study that included 47 neonates histories with clinical diagnosis of suspected sepsis. The studied variables were as follow: surgical history, progressive metabolic acidosis in patients with proper ventilation and hepatomegalia; hyperglycemia, and white blood cell and platelets count.

Sepsis was defined through the clinical information plus positive hemoculture. Likelihood ratio was calculated for both clinical information and positive hemoculture. Fagan's nomogram was used to estimate accuracy of diagnosis when one of the variables was present.

It was found that for a sepsis prevalence in a 34% unit the studied variables improved sepsis probability. Surgical history, acidosis and leucopenia reached a probability of 62.6%; hepatomegalia 57%; hyperglycemia, leukocytosis and plateletopenia 45%.

A neonate with a suspected sepsis that presents any of the studied variables has a probability of at least 50% of having a sepsis, in which case an active response should be taken.

Résumé

La sepsis néonatale est une maladie fréquente et très grave chez les nouveaux-nés hospitalisés qui exige un prompt diagnostic afin d'adopter une conduite ajustée.

Le but de ce travail est d'évaluer les variables cliniques et paracliniques afin d'améliorer le diagnostic de sepsis néonatale tardive au moyen de la raison de vraisemblance (RV) et de la probabilité après test. On fit l'analyse de 47 histoires de nouveaux-nés ayant un diagnostic clinique de soupçon de sepsis. Les variables étudiées: antécédent de chirurgie, acidose métabolique progressive chez des patients bien ventilés et hépatomégalie, en tant que données cliniques; hyperglucémie, nombre de globules blancs et de plaquettes, en tant qu'information rapide de laboratoire.

On a accepté comme déterminant de sepsis, les données cliniques avec lesquelles on fit le diagnostic de sepsis avec l'hémoculture positive. Pour chacune, on a calculé la RV. Au moyen du nomogramme de Fagan, on a estimé l'amélioration du diagnostic lorsqu'une des variables était

présente.

Pour une prévalence de sepsis à l'unité de 34% on a remarqué que les variables étudiées amélioreraient la probabilité de sepsis. L'antécédent chirurgical, l'acidose et la leucopénie atteignent une probabilité de 62,6%, l'hépatomégalie 57% et l'hyperglycémie, la leucocytose et la plaquettopénie 45%.

Bref, un nouveau-né soupçonné de sepsis qui ait une de ces variables, a 50% ou plus de probabilité d'en avoir; il est donc recommandable d'adopter une conduite active.

Bibliografía

1. **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al.** Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129(1): 72-80.
2. **Stoll JB, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129(1): 63-71.
3. **Klein JO.** Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington and Klein. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 943-98.
4. **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al.** To tap or no to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113(5): 1181-6.
5. **Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al.** Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292(19): 2357-65.
6. **Murphy DJ, Hope PL, Johnson A.** Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ* 1997; 314(7078): 404-8.
7. **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.
8. **Kilpatrick L, Harris MC.** Cytokines and inflammatory response in the fetus and neonate. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and neonatal physiology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1555-72.
9. **Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al.** Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(7): 593-8.
10. **Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P, et al.** Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(2): 111-4.
11. **Singh AS, Dutta S, Narang A.** Predictive clinical scores for diagnosis of late onset neonatal septicemia. *J Trop Pediatr* 2003; 49(4): 235-9.
12. **Gordon A, Isaacs D.** Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(3): 231-6.
13. **Moyer VA, Kennedy KA.** Understanding and using diagnostic tests. *Clin Perinatol* 2003; 30(2): 189-204.
14. **Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA.** Frequency of low level

- bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(4): 381-5.
15. **Vecchio TJ.** Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med* 1966; 274(21): 1171-3.
 16. **Altman DG.** *Practical Statistics for medical research.* London: Chatman & Hall, 1995: 415.
 17. **Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH.** *Biostatistics in Clinical Medicine.* New York: Macmillan, 1983: 1.
 18. **Katz MA.** A probability graph describing the predictive value of highly sensitive diagnostic test. *N Engl J Med* 1974; 291(21): 1115-6.
 19. **Fagan TJ.** Nomogram for Bayes's Theorem. *N Engl J Med* 1975; 293(5): 257.
 20. **Motulsky H, Stannard P, Neubig R, Ploatt M, Pilkington J, Searle P.** *GraphPad Prism. Versión 2.0.* San Diego: GraphPad Software, 1994.
 21. **Martell M, Fescina RH, Nieto F, Martínez G, Martínez M, Delgado L, et al.** *Introducción a la metodología de la investigación científica.* 2ª ed. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR, 2003: 121.
 22. **Fitzgerald MJ, Goto M, Myers TF, Zeller WP.** Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: lactic acidosis and increased glucose requirement. *J Pediatr* 1992; 121(6): 951-5.
 23. **Mizock BA, Falk JL.** Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20(1): 80-93.
 24. **Gabay C, Kushner I.** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448-54.
 25. **Aoki N, Xing Z.** Use of cytokines in infection. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9(2): 223-36.
 26. **Black S, Kushner I, Samols D.** C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279(47): 48487-92.
 27. **Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI.** Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112(5): 761-7.
 28. **Fowle PW, Schmidt B.** Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78(2): F92-8.
 29. **Wagle S, Grauaug A, Kohan R, Evans SF.** C-reactive protein as a diagnostic tool of sepsis in very immature babies. *J Paediatr Child Health* 1994; 30(1): 40-4.
 30. **Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al.** Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77(3): F221-7.
 31. **Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF.** Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51(3): 296-303.
 32. **de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al.** Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor α (TNF α) and interleukin-6 (IL-6) in newborn with sepsis. *Acta Paediatr* 1994; 83(7): 696-9.
 33. **Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias E, Zbojan J, et al.** Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998; 352(9136): 1271-7.
 34. **Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P.** Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102(4): E 41.
 35. **Kawamura M, Nishida H.** The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995; 84(1):10-3.
 36. **Jordan JA, Durso MB.** Comparison of 16S rRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia. *J Clin Microbiol* 2000; 38(7): 2574-8.