

## Acceso libre a la información científica

# Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial

J.B. LÓPEZ SASTRE<sup>1</sup>, D. PÉREZ SOLÍS<sup>1</sup>, V. ROQUÉS SERRADILLA<sup>2</sup>, B. FERNÁNDEZ COLOMER<sup>1</sup>, G.D. COTO COTALLO<sup>1</sup>, X. KRAUEL VIDAL<sup>3</sup>, E. NARBONA LÓPEZ<sup>4</sup>, M. GARCÍA DEL RÍO<sup>5</sup>, M. SÁNCHEZ LUNA<sup>6</sup>, C. DE ALBA ROMERO<sup>7</sup>, M. MORO SERRANO<sup>8</sup>, A. URBÓN ARTERO<sup>9</sup>, E. ÁLVARO IGLESIAS<sup>10</sup>, A. COTERO LAVÍN<sup>11</sup>, E. MARTÍNEZ VILALTA<sup>12</sup>, B. JIMÉNEZ COBOS<sup>13</sup> DEL "GRUPO DE HOSPITALES CASTRILLO

<sup>1</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). <sup>2</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Fe (Valencia). <sup>3</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). <sup>4</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario San Cecilio (Granada). <sup>5</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga). <sup>6</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid). <sup>7</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid). <sup>8</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid). <sup>9</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de la Seguridad Social (Segovia). <sup>10</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de León (León). <sup>11</sup>Servicio de Neonatología, Hospital de Cruces (Barakaldo). <sup>12</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). <sup>13</sup>Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)

### RESUMEN

**Introducción:** Recientemente se ha sugerido que la procalcitonina (PCT) tiene capacidad discriminativa en el diagnóstico de sepsis neonatal. El objetivo de este estudio prospectivo multicéntrico es evaluar la utilidad de la PCT como marcador de sepsis neonatal de origen nosocomial.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 100 neonatos con sospecha de sepsis nosocomial de entre 4 y 28 días de vida ingresados en los servicios de neonatología de 13 hospitales de tercer nivel de España durante un período de 1 año. Se midió la concentración de PCT mediante análisis inmunoluminométrico. Se calculó la eficacia diagnóstica de la PCT en el momento de la sospecha de infección, a las 12-24 h y a las 36-48 h.

**Resultados:** Se diagnosticaron 61 casos de sepsis nosocomial. Las concentraciones de PCT fueron superiores en los

casos de sepsis nosocomial frente a los neonatos con sospecha de sepsis no confirmada. Los neonatos con sepsis por estafilococos coagulasa-negativos mostraron niveles de PCT más bajos que aquellos con sepsis nosocomial por otros agentes. Los puntos de corte óptimo para la PCT de acuerdo con las curvas ROC fueron 0,59 ng/mL en el momento de la sospecha de infección (sensibilidad 81,4%, especificidad 80,6%), 1,34 ng/mL a las 12-24 h (sensibilidad 73,7%, especificidad 80,6%) y 0,69 ng/mL a las 36-48 h (sensibilidad 86,5%, especificidad 72,7%) para el diagnóstico de sepsis de origen nosocomial.

**Conclusiones:** La PCT mostró una moderada capacidad diagnóstica para la sepsis neonatal de origen nosocomial desde el momento de la sospecha de infección. Aunque por sí sola no sería suficientemente fiable, podría ser útil como parte de un chequeo de sepsis más completo.

**Palabras clave:** Recién nacido; Sepsis/diagnóstico; Infecciones nosocomiales; Procalcitonina.

Este artículo es una traducción al español del original titulado: *Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin*, publicado previamente en BMC Pediatrics 2006; 6: 16.

Correspondencia: José B. López Sastre. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. C/Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo  
Correo electrónico: doctoring@gmail.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## ABSTRACT

**Background:** It has recently been suggested that serum procalcitonin (PCT) is of value in the diagnosis of neonatal sepsis, with varying results. The aim of this prospective multicenter study was to assess the usefulness of PCT as a marker of neonatal sepsis of nosocomial origin.

**Methods:** One hundred infants aged between 4 and 28 days of life admitted to the Neonatology Services of 13 acute-care teaching hospitals in Spain over 1-year with clinical suspicion of neonatal sepsis of nosocomial origin were included in the study. Serum PCT concentrations were determined by a specific immunoluminometric assay. The reliability of PCT for the diagnosis of nosocomial neonatal sepsis at the time of suspicion of infection and at 12-24 h and 36-48 h after the onset of symptoms was calculated.

**Results:** The diagnosis of nosocomial sepsis was confirmed in 61 neonates. Serum PCT concentrations were significantly higher at initial suspicion and at 12-24 h and 36-48 h after the onset of symptoms in neonates with confirmed sepsis than in neonates with clinically suspected but not confirmed sepsis. Optimal PCT thresholds according to ROC curves were 0,59 ng/mL at the time of suspicion of sepsis (sensitivity 81,4%, specificity 80,6%); 1,34 ng/mL within 12-24 h of birth (sensitivity 73,7%, specificity 80,6%), and 0,69 ng/mL within 36-48 h of birth (sensitivity 86,5%, specificity 72,7%).

**Conclusions:** Serum PCT concentrations showed a moderate diagnostic reliability for the detection of nosocomial neonatal sepsis from the time of suspicion of infection. PCT is not sufficiently reliable to be the sole marker of sepsis, but would be useful as part of a full sepsis evaluation.

**Key words:** Newborn infant; Sepsis/diagnosis; Nosocomial infections; Procalcitonin.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión nosocomial constituyen en la actualidad una de las mayores preocupaciones en las unidades de neonatología. Su frecuencia ha ido aumentando en las últimas décadas en relación con la mayor supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Estas infec-

ciones aumentan la mortalidad y prolongan la estancia hospitalaria de los supervivientes, incrementando, así, los costes asociados a los cuidados neonatales<sup>(1)</sup>. En España la incidencia de sepsis nosocomial, de acuerdo con un estudio previo del Grupo de Hospitales Castrillo sobre 30.993 ingresos en 27 hospitales, se sitúa en 2,1 infectados por cada 100 ingresos en unidades neonatales, pero oscila entre el 1,3% de los neonatos con peso al nacimiento igual o mayor de 1.500 g y el 17,3% en los de menos de 1.500 g<sup>(2)</sup>.

La prevención y el control de estas infecciones suponen grandes desafíos para las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Los signos clínicos de sepsis neonatal nosocomial son muy inespecíficos, lo cual, unido a su elevada incidencia dificulta el diagnóstico precoz y obliga a tratar empíricamente a muchos neonatos con antibióticos intravenosos. Además, la presencia de flora hospitalaria multiresistente complica la elección del tipo de antibiótico. Por todo ello, son precisas pruebas complementarias suficientemente rápidas, sensibles y específicas para ayudar al clínico en la toma de decisiones. En las últimas décadas se han estudiado diversos marcadores de infección neonatal, fundamentalmente índices leucocitarios y reactantes de fase aguda, algunos de los cuales se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Sin embargo, para la sepsis nosocomial existe comparativamente menos información sobre estos marcadores que para la sepsis de transmisión vertical, y ninguna prueba de laboratorio ha demostrado ser capaz de proporcionar un diagnóstico suficientemente fiable y precoz, por lo que se siguen buscando nuevos marcadores de infección<sup>(3,4)</sup>.

La procalcitonina (PCT) es la prohormona de la calcitonina. En condiciones normales solo se sintetiza en pequeña cantidad en la glándula tiroides y en las células neuroendocrinas del pulmón, pero en la sepsis se produce en gran cantidad por casi todos los tejidos, aumentando significativamente sus niveles en sangre<sup>(5)</sup>. Su inducción es rápida, detectándose a las 3 horas tras un estímulo infeccioso, con pico a las 6 horas y vida media de 24 horas<sup>(6)</sup>. Por todo ello, la PCT ha sido evaluada como marcador de infección grave, tanto en adultos como en niños, con resultados muy prometedores. Varios estudios recientes sugieren su utilidad para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal precoz<sup>(7-19)</sup> y tardía<sup>(19-23)</sup>.

El objetivo de este estudio multicéntrico es evaluar la posible utilidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial.

## PACIENTES Y MÉTODO

Desde 1995 los servicios de neonatología de 28 hospitales distribuidos entre diez Comunidades Autónomas de España ("Grupo de Hospitales Castrillo") se han unido para estudiar de manera prospectiva la incidencia y las características de las infecciones nosocomiales en el período neonatal<sup>(2,24)</sup>. En el presente estudio han participado los servicios de Neonatología de 13 de estos hospitales. Entre enero de 2000 y enero de 2001 se incluyeron en el estudio todos los neonatos entre 4 y 28 días de vida con sospecha de sepsis de origen nosocomial, en los que se pudo realizar recogida de muestras de sangre al inicio de los síntomas, a las 12-24 horas y a las 36-48 del inicio de los síntomas, y en los que se recogieron de forma completa los datos clínicos y microbiológicos para su clasificación. Se solicitó el consentimiento informado a los padres de los niños participantes.

Se definió la sospecha de sepsis de origen nosocomial como la presencia de, al menos, tres signos clínicos y un factor de riesgo de infección nosocomial (Tabla I), junto a hallazgos de laboratorio sugestivos de sepsis (marcadores hematológicos o proteína C reactiva > 1,2 mg/dL). Para el diagnóstico definitivo de sepsis nosocomial se exigió un hemocultivo positivo de un germen patógeno. Si el germen aislado en el hemocultivo era típico de transmisión vertical (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*) y también estaba presente en el cultivo vaginal materno, el episodio se consideraba como de transmisión vertical, siendo excluido del estudio.

En el caso de infección por estafilococos coagulasa-negativos (SCN) se emplearon los criterios del Grupo Castrillo<sup>(2)</sup>, requiriendo dos hemocultivos positivos al mismo espécimen, o bien un único hemocultivo en el caso de que creciera en ambas botellas de cultivo cepas iguales con idéntico patrón de antibiograma. En pacientes con vía central los criterios para infección por SCN incluyeron el hallazgo de cepas iguales con idéntico patrón de antibiograma en hemocultivo de sangre periférica y cultivo de punta de catéter realizado con la técnica semicuantitativa de Maki y cols.<sup>(25)</sup>

### Determinación de PCT

Las muestras de sangre fueron centrifugadas antes de 30 minutos tras su recogida. El suero resultante se almacenó a -20 °C hasta su análisis. La PCT se midió mediante análisis inmunoluminométrico (*Lumitest® PCT*, *Brahms Diag-*

*nostica GmbH*, Berlín, Alemania) que precisa 20 µl de suero y cuyo límite de detección se sitúa en 0,08 ng/ml. La luminiscencia se midió con un analizador Lumat LB 9507 (*Berthold Technologies GmbH & Co. KG*, Bad Wildbad, Germany). Todas las determinaciones de PCT se realizaron en dos laboratorios de bioquímica centralizados en dos de los hospitales participantes.

### Estadística

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) y Epidat 3.0 (*Epidemiological Analysis of Tabulated Data developed by Servicio de Información sobre Saúde Pública de la Consejería de Sanidade e Servicios Sociais de la Xunta de Galicia, Spain, and the Health Situation Analysis Program of the Pan American Health Organization, Washington D.C., USA*). Ni la PCT ni su transformación logarítmica se ajustaron a la distribución normal, por lo que se emplearon pruebas no paramétricas. Los valores de la PCT se expresan como mediana y rango intercuartil. La comparación entre grupos se realizó con la prueba U de Mann-Whitney. La fiabilidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis nosocomial se calculó mediante sus curvas ROC, considerando pacientes "enfermos" aquellos con sepsis nosocomial confirmada y pacientes "sanos" a los que no cumplieron los criterios microbiológicos exigidos. Se empleó el índice J de Youden (sensibilidad + especificidad -1) para determinar los puntos de corte óptimos. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y cocientes de probabilidades con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación estadística se estableció en  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 100 neonatos (57 varones y 43 mujeres) con una edad postnatal [mediana (rango intercuartil)] de 13,6 (10,0-24,8) días, peso al nacimiento de 1.270 (950-1.990) g y edad gestacional de 29,5 (27-34) semanas. Se confirmaron 61 casos de sepsis nosocomial causadas por SCN (n = 22), *Klebsiella pneumoniae* (n = 14), *Escherichia coli* (n = 7), *Enterobacter cloacae* (n = 6), *Enterococcus* (n = 5), *Candida* (n = 2), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), *Staphylococcus aureus* (n = 1) e infección mixta por

TABLA I. SIGNOS CLÍNICOS Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO

Signos clínicos	Datos
Respiratorios	Taquipnea (> 70 respiraciones/min en pretérmino; > respiraciones/min en nacidos a término)
Hemodinámicos	Cianosis Palidez Hipotension (tension arterial < 2 DS de la media para edad y peso) Taquiardia (> 180 latidos/min) Bradycardia (< 100 latidos/min en prematuros, < 80 latidos/min en neonatos a término)
Digestivos	Rechazo del alimento Vómitos Distensión abdominal Hepatomegalia Mala perfusion periférica
Hematológicos	Anemia (hemoglobina < 10 g/dL en prematuros, < 11 g/dL en neonatos a término) Ictericia Petequias Equimosis
Factores de riesgo de infección	Intubación endotraqueal Catéter venoso central Nutrición parenteral Sonda nasogástrica Sonda vesical Uso de metilxantinas Uso postnatal de corticoides Válvula de derivación ventriculoperitoneal Lactancia artificial Cirugía previa Intubación endotraqueal Catéter venoso central

*K. pneumoniae* y *Enterococcus* (n = 1). Entre los 39 pacientes con sepsis no confirmada se incluyeron 7 con un único hemocultivo positivo para SCN que no cumplieron el resto de criterios de sepsis nosocomial confirmada.

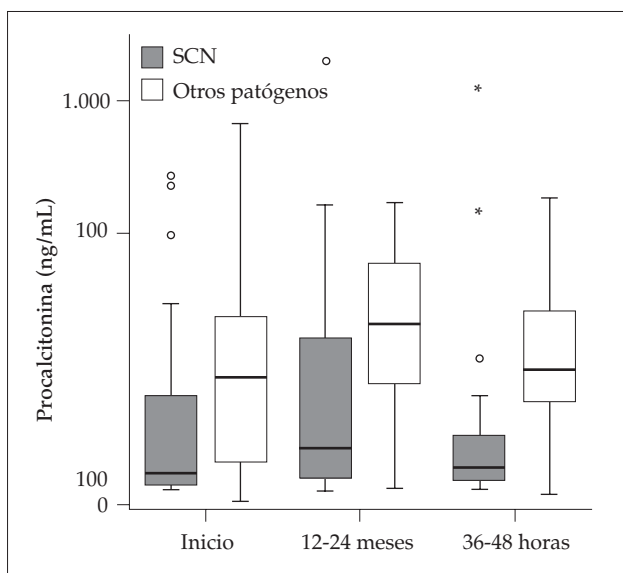
Como se muestra en la tabla II, las concentraciones de PCT fueron significativamente superiores en los casos de sepsis nosocomial confirmada, tanto en el momento de la sospecha como a las 12-24 y a las 36-48 horas del inicio de los síntomas. Al estudiar el comportamiento de los casos de sepsis nosocomial confirmada en función del agente causante se encontraron concentraciones de PCT significativamente más bajas en los pacientes con infección por SCN respecto al resto (Tabla II, Fig. 1).

Las curvas ROC de los valores de PCT para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial en los tres momentos estudiados se representan en la figura 2. Las áreas bajo la curva (IC 95%) fueron 0,783 (0,675-0,892) en el momento de la sospecha, 0,805 (0,707-0,903) a las 12-24 horas y 0,802 (0,699-0,905) a las 36-48 horas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Los puntos de corte óptimos calculados según su máxima eficacia diagnóstica fueron  $\geq 0,59$  ng/ml en el momento de la sospecha,  $\geq 1,34$  ng/ml a las 12-24 h y  $\geq 0,69$  ng/ml a las 36-48 h. Las sensibilidades, especificidades, valores predictivos y cocientes de probabilidades para tales puntos de corte se recogen en la tabla III.

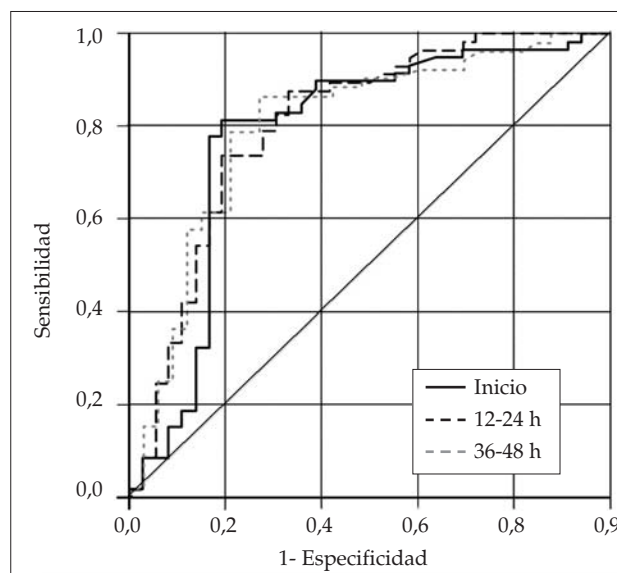
**TABLA II.** DIFERENCIAS EN LA CONCENTRACIÓN DE PCT SEGÚN EL DIAGNÓSTICO FINAL (SEPSIS CONFIRMADA FRENTE A NO CONFIRMADA) Y LA ETIOLOGÍA (ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS FRENTE A OTROS PATÓGENOS)

Grupo del estudio	PCT sérica, ng/mL mediana (rango intercuartil)		
	Inicio de síntomas	12-24 h	36-48 h
Sepsis no confirmada, n = 39	0,34 (0,24-0,58)	0,44 (0,25-1,20)	0,47 (0,33-0,92)
Sepsis confirmada, n = 61	2,46 (0,68-23,20)	12,65 (1,01-49,00)	5,15 (0,99-16,23)
<i>P</i> *	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Sepsis por SCN, n = 22	0,76 (0,42-7,70)	1,48 (0,56-16,44)	0,88 (0,51-2,27)
Sepsis por otros patógenos, n = 39	7,60 (1,01-27,01)	20,85 (6,5-63,50)	8,62 (4,32-32,0)
<i>P</i> *	< 0,049	< 0,003	< 0,0003

\*Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney.



**Figura 1.** Concentraciones de PCT en los casos de sepsis nosocomial confirmada por estafilococos coagulasa-negativos y en el resto de sepsis confirmadas.



**Figura 2.** Curvas ROC de la procalcitonina en el momento inicial, a las 12-24 h y a las 36-48 h de la sospecha para el diagnóstico de sepsis nosocomial.

## DISCUSIÓN

Así como la sepsis de transmisión vertical ha sido una preocupación constante en la neonatología, la importancia de la sepsis nosocomial ha ido aumentando a medida que los avances científicos han permitido una mayor supervivencia de recién nacidos grandes prematuros o aquejados de enfermedades graves. En la actualidad aún sigue exis-

tiendo un sesgo en la investigación sobre pruebas diagnósticas para las sepsis neonatales, de manera que son más numerosos los trabajos sobre sepsis de transmisión vertical o sepsis de inicio precoz que sobre sepsis nosocomiales<sup>(4)</sup>. Existen pocas referencias en la literatura sobre la utilidad de la PCT en las sepsis neonatales nosocomiales. Monneret y cols.<sup>(19)</sup> recogieron dentro de un estudio más amplio 14 casos de infección neonatal y 17 controles no infectados entre

**TABLA III.** PARÁMETROS DE EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LA PROCALCITONINA EN EL MOMENTO INICIAL, A LAS 12-24 H Y A LAS 36-48 H DE LA SOSPECHA DE SEPSIS NOSOCOMIAL. ENTRE PARÉNTESIS SE EXPRESAN LOS INTERVALOS DE CONFIANZA PARA EL 95%

Momento	Inicio	12-24 h	36-48 h
Corte (ng/ml)	0,59	1,34	0,69
Sensibilidad	81,4% (69,6 – 89,3)	73,7% (61,0 – 83,4%)	86,5% (74,7 – 93,3%)
Especificidad	80,6% (65,0 – 90,2%)	80,6% (65,0 – 90,2%)	72,7% (55,8 – 84,9%)
VPP	87,3% (76,0 – 93,7%)	85,7% (73,3 – 92,9%)	83,3% (71,3 – 91,0%)
VPN	72,5% (57,2 – 83,9%)	65,9% (51,1 – 78,1%)	77,4% (60,2 – 88,6%)
Índice J	0,62	0,54	0,59
CPP	4,18 (2,13 – 8,23)	3,79 (1,91 – 7,50)	3,17 (1,80 – 5,60)
CPN	0,23 (0,13 – 0,40)	0,33 (0,21 – 0,52)	0,19 (0,09 – 0,38)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidades del positivo; CPN: cociente de probabilidades del negativo.

los 4 y 28 días de vida, pero, aunque los datos parecen indicar una notable eficacia diagnóstica y una elevación más rápida de la PCT respecto a la PCR, no proporcionan elementos suficientes para calcular sensibilidad, especificidad, etc. Poco después Chiesa y cols.<sup>(9,21)</sup> publicaron los resultados de un estudio que incluía 23 casos de infección nosocomial y 92 controles asintomáticos entre 3 y 30 días de vida en el cual la PCT discriminó todos los casos de sepsis con sensibilidad y especificidad del 100%. Todos los casos de sepsis tenían concentraciones de PCT  $\geq 2$  ng/ml y todos los controles  $\leq 1$  ng/ml. Enguix y cols.<sup>(20)</sup> evaluaron la PCT para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de 3-30 días de vida ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (20 casos y 26 controles ingresados por problemas no infecciosos), con sensibilidad del 98,6% y especificidad del 88,9% para concentraciones de PCT  $\geq 8,05$  ng/ml, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la proteína C-reactiva (PCR) y el amiloide sérico A. Más recientemente, Kawczynski y cols.<sup>(22)</sup> estudiaron la PCT y la PCR en 48 neonatos con sepsis nosocomial, obteniendo una sensibilidad del 89,6% para la PCT y 66,7% para la PCR al inicio de los síntomas, que mejoraron hasta el 100% y

89,6%, respectivamente 24 horas después; por desgracia, sólo incluyeron neonatos sépticos, lo cual impidió calcular la especificidad. Vazzalwar y cols.<sup>(23)</sup> evaluaron la PCT para el diagnóstico de sepsis tardía en 67 recién nacidos de muy bajo peso; usando un punto de corte para la PCT de 1,0 ng/mL la sensibilidad fue del 97% y la especificidad del 80%, mientras que para la PCR la sensibilidad fue del 72% y la especificidad del 93%.

El rendimiento diagnóstico de la PCT en nuestro estudio fue bastante más discreto, con sensibilidad y especificidad ligeramente superiores al 80% en el momento de la sospecha de infección nosocomial (Tabla III). Hay que señalar que en los estudios de Enguix y cols.<sup>(20)</sup> y Chiesa y cols.<sup>(21)</sup> se utilizó un grupo control formado por pacientes asintomáticos sin pruebas de infección o con diagnósticos al ingreso claramente diferenciables de la sepsis nosocomial, lo cual puede sobrevalorar el rendimiento de la prueba diagnóstica<sup>(26)</sup>. En nuestro estudio se partió de un grupo homogéneo de neonatos con sospecha de sepsis nosocomial a los que se aplicaron unos criterios diagnósticos preestablecidos para diferenciar las sepsis verdaderas, un enfoque que reproduce de manera más fiel el escenario clínico, para el cual se

pretende evaluar la prueba diagnóstica. Por otro lado, al haber utilizado criterios microbiológicos muy rigurosos para el diagnóstico final de sepsis, cabe la posibilidad de que algunas sepsis verdaderas no hayan podido ser confirmadas debido a hemocultivos falsamente negativos, siendo incluidas erróneamente dentro del grupo de neonatos "sanos".

Así como para las sepsis de transmisión vertical la utilización de la PCT está muy influenciada por la elevación fisiológica que se produce durante las primeras 48 horas de vida<sup>(9,27)</sup>, la aparición más tardía de las sepsis nosocomiales permite obviar este fenómeno. El único condicionante significativo encontrado hasta ahora ha sido la distinta respuesta en los pacientes infectados por SCN, que tienden a producir menores elevaciones de la concentración de PCT respecto a otros agentes infecciosos<sup>(21)</sup>. Nuestro estudio corrobora este hallazgo, que resulta de gran importancia por la elevada frecuencia de infecciones por SCN en las UCIN (22 de 63 casos de sepsis nosocomial en nuestra serie).

Una limitación de nuestro trabajo es que no se pudo comparar la fiabilidad de la PCT con las de la PCR u otros marcadores de infección, como el recuento leucocitario, dado que estas determinaciones no se estandarizaron y se realizaron según los métodos de cada hospital participante. Debe tenerse en cuenta que el estudio se diseñó para la valoración única de la PCT, y un estudio comparativo con otros marcadores hubiera precisado una muestra mayor para detectar posibles diferencias entre ellos.

Los estudios sobre pruebas diagnósticas deben realizarse sobre una población similar a aquella sobre la cual se pretenden a aplicar, y deben compararse con un "patrón oro" suficientemente fiable<sup>(26)</sup>. Por desgracia no se dispone de un "patrón oro" ideal para definir sepsis neonatal y, por ello, se utilizan definiciones muy variadas atendiendo a criterios clínicos, bacteriológicos y de laboratorio. La sepsis se ha definido como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado a una infección. Una reciente conferencia internacional de consenso sobre sepsis pediátrica<sup>(28)</sup> ha adaptado las definiciones empleadas en los adultos a los distintos grupos de edad pediátricos, incluidos neonatos, pero sin tener en cuenta a los prematuros, principales protagonistas de las infecciones nosocomiales en las UCIN. Por ello, es necesario revisar desde la perspectiva de las UCIN, tanto los valores de referencia de frecuencia cardiaca, frecuencia respira-

toria, recuento leucocitario y tensión arterial incluidos en la definición de SRIS, como las evidencias –microbiológicas, clínicas, radiológicas o de laboratorio– necesarias para considerar que un SRIS es de causa infecciosa. Tampoco existe consenso sobre la diferenciación entre sepsis de transmisión vertical y sepsis nosocomial, que habitualmente se limita a criterios cronológicos equiparándolas respectivamente a sepsis precoces y tardías. Esto supone ignorar la existencia de sepsis nosocomiales precoces y sepsis verticales tardías, que por su diferente perfil etiológico precisan de un enfoque terapéutico distinto. Lograr un consenso internacional sobre estas cuestiones facilitará la comparabilidad entre estudios y la aplicación clínica de los resultados obtenidos.

Concluimos que, la concentración sérica de PCT mostró una moderada capacidad diagnóstica para la sepsis neonatal de origen nosocomial desde el momento de la sospecha clínica. Son necesarios estudios comparativos con otros marcadores de infección y una adecuada definición de consenso de sepsis neonatal nosocomial para establecer con precisión la verdadera utilidad de la PCT en las unidades de neonatología.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agraceden a ATOM S.A./BRAHMS Diagnostica GmbH su colaboración con el suministro de kits diagnósticos y apoyo logístico, y a la Dra. Marta Pulido su ayuda en el proceso editorial y la preparación de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peter G, Cashore WJ. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. En: Remington JS and Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1264-1283.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002; 30: 149-57.
3. Weinberg GA, Powell KR. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. En: Remington, J. S. and Klein, J. O. (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1327-44.

4. Polin RA. The "ins and outs" of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003; 143: 3-4.
5. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
6. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-87.
7. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-71.
8. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjian P, Marie F et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 130-5.
9. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-72.
10. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
11. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003; 92: 243-5.
12. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-2.
13. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M et al. 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.
14. Maire F, Héraud MC, Lorient Y, Normand B, Bègue RJ, Labbé A. Intérêt de la procalcitonine dans les infections néonatales. *Arch Pediatr* 1999; 6: 503-9.
15. Koskenvuo MM, Irjala K, Kinnala A, Ruuskanen O, Kero P. Value of monitoring serum procalcitonin in neonates at risk of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 377-8.
16. 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: 620-622.
17. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo MG, Amato M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 216-219.
18. Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004; 94: 851-854.
19. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212.
20. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27: 211-215.
21. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: S175-S177.
22. Kawczynski P, Piotrowski A. Prokalcytonina oraz białko C-reaktywne w rozpoznawaniu posocznicy u noworodków. *Ginekolog Pol* 2004; 75: 439-444.
23. Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25: 397-402.
24. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28: 309-315.
25. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-9.
26. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 389-91.
27. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998; 44: 1343-4.
28. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.