

Comentario sobre:

C-reactive protein testing in late-onset neonatal sepsis: hazardous waste

Joseph B. Cantey, MD; Charlene R. Bultmann, DO

JAMA Pediatrics February 3, 2020.

doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5684

Grandes han sido los esfuerzos en los últimos años en la búsqueda del marcador serológico ideal con la máxima sensibilidad y especificidad para detectar todos los casos de sepsis neonatal. La inespecificidad de los síntomas, sobre todo en prematuros y la alta morbimortalidad asociada, hacen que sea imprescindible contar con un método diagnóstico preciso. El mayor desafío radica en tratar a todos los recién nacidos que tienen infección, concomitantemente, reduciendo el número de recién nacidos sanos que reciben antibióticos. Una pregunta que cabe responderse es, ¿cuál es el riesgo de que un recién nacido sano reciba antibióticos, si es que existe? Diversos estudios han demostrado las complicaciones asociadas al uso precoz de antibiótico en recién nacidos de término y pretérmino, tales como alteraciones en la microbiota, mayor incidencia de enterocolitis necrotizante, mortalidad global aumentada, mayor incidencia de enfermedades crónicas como asma, obesidad y enfermedades autoinmunes a largo plazo. Un segundo problema asociado al uso irracional de antibióticos es la creciente resistencia de los microorganismos a los agentes antimicrobianos, lo cual se ha tornado un problema de salud pública a nivel mundial, con reportes de estudios que atribuyen hasta un 30% de las muertes por sepsis como consecuencia de la resistencia antibiótica.

En esta publicación, Cantey y colaboradores hacen un análisis interesante y contundente sobre la utilidad de la dosificación de proteína C reactiva en sangre en recién nacidos con sospecha de sepsis tardía. Los autores se basan en un metaanálisis llevado a cabo por Brown y colaboradores, publicado en JAMA Pediatrics en febrero de 2020, que incluyó una cohorte de más de 2.200 recién nacidos menores de 32 semanas. En dicho metaanálisis se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la PCR en sepsis tardía. La S media calculada fue de 0,62 y la E media de 0,74. Dada la baja S y E del test aislado, es de poca utilidad. Destacan la menor S en

la población de prematuros que irónicamente constituyen la población de mayor riesgo. La baja S implica que el valor de PCR no puede utilizarse para prevenir el tratamiento con antibióticos, el cual debe iniciarse siempre que haya sospecha clínica de sepsis a la espera del resultado de hemocultivo y discontinuarse tan pronto como se obtenga el resultado (porcentaje de falsos negativos). Por otro lado, la baja especificidad implica que no deberíamos utilizar la PCR como criterio de inicio o duración de terapia antibiótica (porcentaje de falsos positivos). Los estudios demuestran que la determinación seriada de valores de PCR o la asociación con otros marcadores como leucocitos, PCT, IL6, IL8, presepsina mejoraría la S, E y VPN de estos métodos, llegando hasta 94% si se obtienen en forma seriada y asociada. En esta línea, uno de los motivos por los que su dosificación sigue siendo rutina en la neonatología, es por su elevado VPN. Sin embargo, uno de los puntos de mayor interés del artículo destaca que el VPN del test no es de utilidad clínica y que depende en gran medida de la incidencia local de sepsis tardía en la cohorte que se trate. En un ejemplo ilustrativo, demuestran que al aplicar los valores de PCR en una cohorte de prematuros de 23-33 semanas con diagnóstico de sepsis tardía admitidos a la red de investigación neonatal, el VPN de la PCR calculado fue de 95,5%. Sin embargo, si tiráramos una moneda utilizando la misma población como cohorte, siendo la cruz arbitrariamente elegida como un resultado negativo, el test alcanzaría un VPN de 91,5%. Casi tan bueno como el de la dosificación de PCR.

Si nos guiáramos por los resultados negativos de la PCR, estaríamos dejando sin tratamiento a un número no menor de pacientes (para una cohorte de 1.000 prematuros con una prevalencia de sepsis tardía de 20%, 76 casos de sepsis se perderían). ¿Entonces, por qué utilizaríamos un test con un número inaceptable de falsos positivos y falsos negativos? ¿Existe un método que alcance mejor sensibilidad para el diagnóstico de sepsis?

No caben dudas que el *gold standard* para el diagnóstico de sepsis es el hemocultivo, idealmente tomado por punción periférica. Actualmente existen sistemas automatizados de hemocultivo, entre los que utilizan la espectrometría de masas (MALDI-TOF) para la identificación bacteriana de género y especie con menor tiempo de positivización y mayor sensibilidad en relación con los sistemas manuales de incubación. En un estudio publicado por Schelonka y colaboradores, los autores demostraron que los sistemas de hemocultivos son capaces de detectar hasta cuatro UFC en 1 ml de sangre colocada en frasco de HC pediátrico con una S de 98%. Si utilizamos 1 ml extra para HC de la sangre que utilizaríamos para PCR, PCT u otros marcadores, la S aumenta a 99% vs 94% de S al obtener la sumatoria de marcadores serológicos seriados. El tiempo de positivización del HC depende del microorganismo y de la densidad de co-

lonias en la muestra de sangre. El 99% de los HC son positivos en las primeras 36 horas para la mayoría de las bacterias, mientras que para *Staphylococcus coagulasa* negativo el tiempo de positivización alcanza las 48 horas. Estas nociones deberían llevar a los clínicos a dejar de lado la cultura de “sepsis con hemocultivo negativo”.

Los autores concluyen que el daño potencial de utilizar en forma sistemática la PCR en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía - incluyendo retrasos de inicio de terapia antibiótica empírica y sobretratamiento a recién nacidos no infectados- sobrepasa el innegable beneficio del manejo clínico asociado a la obtención de hemocultivos de calidad. En definitiva, es un desperdicio peligroso, pudiendo dejar sin tratamiento a recién nacidos con sepsis.

Dra. Catalina Vaz Ferreira
Neonatóloga. Asistente Depto. Neonatología. CHPR
ORCID 0000-0002-9724-7047