



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“BIOMARCADORES COMO PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
DE LA SEPSIS NEONATAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

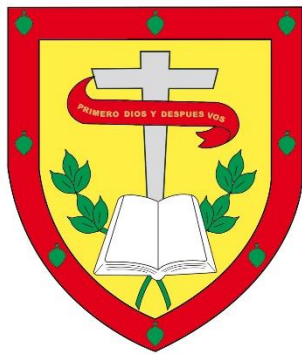
AUTOR: MARÍA BERNARDA ARÉVALO GONZÁLEZ

DIRECTOR: DRA. MARISOL VÁZQUEZ ZEAS

CUENCA - ECUADOR

2021

PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**BIOMARCADORES COMO PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA
SEPSIS NEONATAL**

**TRABAJO DE TITULACIÓN O PROYECTO DE INTEGRACIÓN
CURRICULAR PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MEDICINA**

AUTOR: MARÍA BERNARDA ARÉVALO GONZÁLEZ

DIRECTOR: DRA. MARISOL VÁZQUEZ ZEAS

CUENCA - ECUADOR

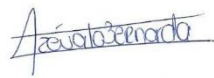
2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

María Bernarda Arévalo González portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105918544. Declaro ser el autor de la obra: “**Biomarcadores como pruebas diagnósticas de la sepsis neonatal**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 28 de noviembre de 2021



María Bernarda Arévalo González

C.I.0105918544

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a mis padres quienes han sido el pilar fundamental en mi formación académica.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por guiarme en este camino y a mi familia por confiar en mí, en especial a mis padres por su apoyo emocional y económico en cada momento de mi carrera.

Gracias a mi tutora y asesora por su tiempo brindado durante el desarrollo de este trabajo.

RESUMEN

Antecedentes: los recién nacidos constituyen el grupo etario con la mayor mortalidad a nivel mundial relacionada con la sepsis. En esta población de alto riesgo los biomarcadores pueden agregar información útil en el diagnóstico precoz para limitar el uso prolongado de antibióticos.

Objetivo: identificar los biomarcadores como pruebas diagnósticas de la sepsis neonatal.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica con artículos de tipo descriptivo, analítico, revisiones sistemáticas, metaanálisis y pruebas de validación diagnóstica, que mostraron información actualizada sobre la temática en estudio. Las fuentes bibliográficas fueron, Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Elsevier entre otros, se utilizó artículos publicados los últimos cinco años, indexados en Scimago en los cuartiles 1 al 4. La información se obtuvo a través de la estrategia PICO y se realizó tablas personalizadas para consolidar la información.

Resultados: la PCT demostró capacidad diagnóstica con valores de sensibilidad y especificidad mayor al 80%. Los valores de AUC de la PCR oscilaron entre 0.69 al 0.85. La IL-6 demostró valores de sensibilidad superior al 80% pero con valores de especificidad bajos. Para la presepsina distinguieron valores de AUC entre 0,88 y 0.99. El estudio de otros biomarcadores no presentó valor diagnóstico.

Conclusiones: varios estudios establecieron que la PCT tuvo mayor sensibilidad y especificidad en la sepsis de inicio tardío y la PCR en la sepsis de inicio temprano. La IL-6 y la presepsina demostraron valores altos de sensibilidad y especificidad. La combinación de biomarcadores aumentó su validez diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: sepsis neonatal, diagnóstico, biomarcadores, procalcitonina, proteína c-reactiva, interleucinas.

ABSTRACT

Background: Newborns constitute the age group with the highest sepsis-related mortality worldwide. In this high-risk population, biomarkers may add useful information in early diagnosis to limit prolonged antibiotic use.

Objective: To identify biomarkers as diagnostic tests for neonatal sepsis.

Methodology: A bibliographic review was carried out with descriptive and analytical articles, systematic reviews, meta-analysis, and diagnostic validation tests, which showed updated information on the subject under study. The bibliographic sources were Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Elsevier, among others; articles published in the last five years, indexed in Scimago in quartiles 1 to 4 were used. The information was obtained through the PICO strategy and personalized tables were made to consolidate the information.

Results: PCT demonstrated diagnostic capacity with sensitivity and specificity values greater than 80%. CRP AUC values ranged from 0.69 to 0.85. IL-6 showed sensitivity values higher than 80% but with low specificity values. For presepsin, they distinguished AUC values between 0.88 and 0.99. The study of other biomarkers did not present diagnostic value.

Conclusions: Several studies established that PCT had higher sensitivity and specificity in late-onset sepsis and CRP in early-onset sepsis. IL-6 and presepsin demonstrated high sensitivity and specificity values. The combination of biomarkers increased their diagnostic validity.

Keywords: neonatal sepsis, diagnosis, biomarkers, procalcitonin, c-reactive protein, interleukins

ÍNDICE

RESUMEN	7
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.3 JUSTIFICACIÓN	14
2. MARCO TEORICO.....	15
2.1. Concepto y clasificación.....	15
2.2. Etiología	15
2.3. Fisiopatología.....	16
2.4. Diagnóstico	16
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	21
4. METODOLOGÍA	22
4.1. Diseño de investigación	22
4.2. Criterios de inclusión	22
4.3. Criterios de exclusión	22
4.4. Fuentes de información.....	22
4.5. Estrategia de búsqueda	22
4.6. Selección de estudio	22
4.8. Lista de datos.....	22
4.9. Síntesis de resultados	22
4.10. Aspectos éticos	23
4.11. Cronograma	23
4.12. Recursos.....	23
4.13. Financiamiento.....	23
5. RESULTADOS	24
5.1. Caracterización de artículos científicos.....	24
5.2 Validez de los biomarcadores	25
5.2.1 Validez de los biomarcadores en la sepsis neonatal	25
5.2.2 Validez de biomarcadores en sepsis neonatal de inicio temprano....	32
5.2.3 Validez de biomarcadores en sepsis neonatal de inicio tardío	37
6. DISCUSIÓN.....	42
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	46
7.1 Conclusiones.....	46

7.2 Recomendaciones	46
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....	48

1.1 INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una causa importante de muerte neonatal, afectando más del 2% de los nacidos vivos, y unos 3 millones de casos anualmente, representando aproximadamente el 16% de la mortalidad neonatal (1). Esta patología es la proliferación bacteriana, vírica o fúngica en el torrente sanguíneo o en líquido cefalorraquídeo en el recién nacido hasta sus 28 primeros días de vida (2).

El tiempo de aparición de esta patología determina su clasificación, es decir, la sepsis temprana es aquella que se manifiesta antes o durante el parto o dentro de las primeras 72 hora de vida, la sepsis tardía se manifiesta después de las 72 horas de nacido, y la infección se puede adquirir en la casa de salud o fuera de esta (3).

Etiológicamente se considera que en la sepsis de origen temprano un 62% son gérmenes gram negativos y en la de origen tardío un 79% gérmenes gram positivos (4). El microorganismo comúnmente aislado en la sepsis temprana es *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae* y en la sepsis tardía *Staphylococcus coagulasa negativo* (3).

Para el diagnóstico de sepsis se utiliza la clínica, el cultivo y exámenes de laboratorio, sin embargo existe ciertas limitaciones que no permiten su total confiabilidad en la práctica clínica. La sintomatología que presenta el paciente suele ser inespecífica. El cultivo de sangre considerado el estándar de oro presenta desaciertos en su resultado ya que depende de la técnica, la muestra utilizada y si ya se empezó o no con antibióticos (5).

Para los bebés nacidos con más de 34 semanas de edad gestacional la incidencia de sepsis de origen temprano es 0.3-0.8 / 1,000 nacidos vivos (6). Según las estadísticas nacionales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) hasta 2019, la sepsis bacteriana en los neonatos se reportaba como la segunda causa de patología infantil en la población menor de un año de vida (7).

Varios estudios reconocen que la alta mortalidad que representa esta patología se debe al inadecuado tratamiento administrado que denota en resistencia antimicrobiana, inmunosupresión y posteriores complicaciones; únicamente por no tener un método diagnóstico eficaz. Actualmente el estudio de los biomarcadores está siendo de gran importancia por la utilidad que han demostrado. Estos indicadores medibles son capaces de proporcionar información del progreso de la enfermedad, determinar la gravedad y el tiempo de uso de los antibióticos (8).

Debido a la importancia que reviste esta problemática, en esta investigación se realizará una revisión exhaustiva de la bibliografía sobre biomarcadores como método diagnóstico para sepsis neonatal, enfocándose en estudios que demuestren los parámetros que deben cumplir estas sustancias en cuanto a su validez con la finalidad de demostrar la posibilidad de un diagnóstico precoz y oportuno para la sepsis que afecta a la población más vulnerable.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud estima que en el año 2019 alrededor del 47% de la mortalidad infantil está representada por la población neonatal y entre las principales causas cita a las infecciones; sin embargo, existe un descenso de muertes neonatales desde el año 1990 con cinco millones hasta el 2019 con 2,4 millones y también menciona que un 75% de neonatos muere en las primeras 168 horas de vida y un millón de neonatos mueren en el primer día (9).

Varios estudios señalan que existe diferencia importante entre los países desarrollados y en vía de desarrollo referente a la incidencia ya que se estima que de cada 1000 recién nacidos 34 mueren en los países en desarrollo y de cada 1000 mueren 5 neonatos en los países desarrollados. Dentro de las primeras 72 horas; es decir, en la sepsis temprana, existe una tasa de letalidad del 10 al 15% (2,10,11).

La tasa de letalidad neonatal en África, Asia y Latinoamérica representa el 9,8% (12). Otro estudio realizado en India menciona que entre el 25 y 65 por ciento de muertes son en la etapa neonatal con una incidencia de 17 000 por cada 100

000 recién nacido (13). En la población norteamericana existe una incidencia de 0.2 a 1 por cada 1000 recién nacido en la sepsis de origen temprano (14).

En los países andinos, uno de las investigaciones más recientes y autorizadas al respecto, es la llevada a cabo por Herbozo et al. (15), demostraron altas cifras de sepsis neonatal, entre las más altas a nivel regional. En Perú se estima una incidencia de 10.4 por cada mil recién nacido afectando mayoritariamente a los neonatos de muy bajo peso (15).

En nuestro país según datos de la INEC del año 2019 demuestra cifras de que 6 por cada mil recién nacido fallece. Sin embargo, en el año 2020 esta cifra disminuye al 4,6 por cada mil neonato (7,16).

La valoración de la sepsis neonatal representa un reto para el personal de salud, las investigaciones señalan que métodos diagnósticos como el cultivo, considerado el estándar de oro, presenta baja sensibilidad debido a falsos positivos, el tiempo de espera para el resultado, el uso de antibióticos durante el embarazo y porque un cultivo negativo no es indicador de la inexistencia de sepsis (17,18).

Otro método es la sintomatología que suele ser imprecisa y difícil de reconocer. El conjunto de todas estas falencias conllevan a la resistencia antimicrobiana, a una estancia hospitalaria larga, a gastos sanitarios elevados, a posibles complicaciones y aun peor al aumento de la mortalidad neonatal (17,18).

Actualmente el estudio de los biomarcadores presenta gran interés entre los investigadores debido a su utilidad para una detección oportuna de la patología. Se estima que el biomarcador ideal debe demostrar un patrón consistente y predecible tanto en respuesta a la infección como al tratamiento. Un alto grado de sensibilidad es esencial para garantizar que estamos frente a la patología y la especificidad es importante para evitar exponer a los neonatos no afectados a tratamientos innecesarios (19).

La necesidad de biomarcadores precisos para ayudar en el diagnóstico oportuno de la sepsis neonatal sigue siendo; por tanto, tan importante como siempre por lo que se ha visto la necesidad de mejorar la investigación para lograr determinar

la validez de los biomarcadores como pruebas diagnósticas en el manejo de esta patología.

En este sentido se propone esta revisión bibliográfica con la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué validez tienen los biomarcadores como pruebas diagnósticas para sepsis neonatal?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Debido al elevado índice de mortalidad y morbilidad que representa esta patología se la considera el principal problema de salud en los países con bajos y medianos ingresos que conlleva grandes complicaciones generando aún más gastos sanitarios. El diagnóstico oportuno permite un tratamiento precoz logrando disminuir las muertes neonatales. En la presente revisión bibliográfica se discutirá la evidencia actual detrás de los biomarcadores comúnmente empleados como diagnóstico en la práctica clínica y también se presentará avances recientes en esta área de investigación para reconocer su validez y lograr su aplicación.

Además, se toma en consideración que en el Ecuador según las prioridades de investigación que se describen en el Ministerio de Salud Pública se considera a la sepsis neonatal como línea de investigación, que requiere énfasis en varias sublíneas entre ellas nuevas tecnologías en la se puede catalogar a esta investigación.

La información recolectada tiene como beneficiarios directos a las entidades de salud, donde se brinda asistencia de Neonatología, pues podrán contar con material bibliográfico sobre la temática de la sepsis neonatal y los biomarcadores para su diagnóstico; y cuando el personal de salud obtenga este conocimiento los otros beneficiarios serían los neonatos logrando que reciban atención oportuna para evitar posibles complicaciones e incluso la muerte. Igualmente la comunidad científica universitaria rectora incrementará su caudal bibliográfico sobre la temática.

Este estudio formará parte del acervo bibliográfico de la universidad y su generalización permitirá aumentar el conocimiento de estudiantes, docentes y personal de Neonatología en general.

2. MARCO TEORICO

2.1. Concepto y clasificación

La infección sistémica causada por virus, hongos o bacterias que se puede aislar del torrente sanguíneo o del líquido cefalorraquídeo y que aparece dentro de los primeros 28 días de vida se conoce como sepsis neonatal (SN); patología responsable de la elevada morbimortalidad en la población neonatal a nivel mundial (20–23).

El momento de aparición de la sepsis determina su clasificación; es decir, cuando aparece dentro de los primeros 3 días se la conoce como sepsis neonatal de inicio temprano o vertical, debido a que se relaciona con microorganismos del canal de parto y cuando esta patología se presenta después de los 3 primeros días se la conoce como sepsis neonatal de inicio tardío u horizontal, causada por microorganismos presentes en el entorno clínico o comunitario (20–23).

2.2. Etiología

La mayoría de las infecciones de la sepsis neonatal temprana están representadas por gram positivos en un 62%, identificando con mayor frecuencia al *Streptococcus agalactiae*, y en un 37% bacterias gram negativas como la *Escherichia coli* (22,24).

La sepsis de inicio tardío es provocada por un alto porcentaje de bacterias gram positivas con 79%, principalmente *Staphylococcus coagulasa negativo*, y en 19% los gram negativos, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Serratia marcescens*; y el patógeno fúngico *Candida albicans*, elevando la tasa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (8). En cambio, el patógeno más frecuente en la comunidad es *Staphylococcus aureus* (22).

2.3. Fisiopatología

En la sepsis existe una respuesta descontrolada del organismo hacia la infección, el sistema inmune innato reconoce a los patrones moleculares asociados a patógenos de los microorganismos causantes, a través de cuatro tipos de receptores, provocando una respuesta inflamatoria que permite la muerte celular y el paso de moléculas del espacio intracelular al extracelular. Conjuntamente se activa una respuesta antiinflamatoria compensatoria ocasionando la salida excesiva de glucocorticoides y de citocinas (25).

Existe un incremento en la permeabilidad capilar y del calibre de los vasos sanguíneos provocando la disminución de la presión que conlleva a una baja perfusión de los tejidos. Además existen cambios en la coagulación sanguínea provocando trombofilia, finalmente todo este proceso puede llevar a la falla multiorgánica. Existen varios mecanismos que participan en la fisiopatología de la sepsis y algunos de estos poseen utilidad clínica (25).

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Manifestaciones clínicas: los signos y síntomas son imprecisos y afectan a todos los sistemas del organismo y mientras va avanzando la infección aumenta la gravedad de estos. Inicialmente el neonato presentara: dificultad para la alimentación; disminución o alza térmica; aumento de la frecuencia cardiaca inexplicablemente y disminución de la actividad espontánea, también puede existir dificultad respiratoria, cianosis, ictericia, entre otras (20–22).

2.4.2. Cultivos

- **Hemocultivo:** es el test de referencia de sepsis y para su toma se realiza la correcta asepsia y antisepsia para evitar contaminación; la cantidad de muestra que se extrae es 1 mililitro de sangre. El resultado suele estar entre las 36 y 48 horas. Un resultado negativo no es indicación de que el neonato no presenta sepsis (8,20).
- **Urocultivo:** se utiliza comúnmente en la sepsis de origen tardío y sirve como evidencia de una infección del tracto urinario. Se realiza por punción

vesical o a través de cateterismo con todas las medidas de asepsia y antisepsia (8,20).

2.4.3. Punción lumbar

La punción lumbar consiste en la extracción de líquido cefalorraquídeo para detectar meningitis y meningoencefalitis. Para realizar esta técnica se debe tener en cuenta las manifestaciones clínicas sugerentes de meningitis, cultivo de sangre positivo y el valor alto de proteína c reactiva; sin embargo, existe controversias de los valores indicativos porque son dependientes de la edad (8,20).

2.4.4. Exámenes de laboratorio

2.4.4.1. Índices hematológicos: en los análisis de sangre se toma en cuenta los valores de los leucocitos si estos suben o bajan, los neutrófilos y la proporción de neutrófilos inmaduros y totales (proporción I/T), glóbulos rojos y plaquetas. Sin embargo, estos no presentan un adecuado valor predictivo positivo, además los valores de los leucocitos depende de la edad y el tiempo, es por eso que no se puede utilizar solo el hemograma para diagnosticar sepsis (20,22,26).

2.4.4.2. Biomarcadores

Los biomarcadores son indicadores medibles utilizados para pronóstico, gravedad, seguimiento de tratamientos y como métodos diagnósticos. Estas sustancias deben tener ciertas características para cumplir con su función requerida es por eso que varios autores mencionan que los biomarcadores deben ser precisos, poseer alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, ser de fácil acceso en la práctica clínica, y que el método utilizado para su obtención sea sencillo, económico, que requiera poca cantidad de muestra, y que no requiera de mucho tiempo (8,14,18,25).

2.4.4.2.1. Reactantes de fase aguda

- **Proteína c reactiva (PCR):** es una proteína de fase aguda, liberada por el hígado en respuesta a la estimulación de citocinas proinflamatorias. La

elevación de PCR comienza entre las 12 y las 24 horas posteriores al inicio de la infección, con niveles máximos a las 48 horas. Su uso conjuntamente con otros biomarcadores, como neutrófilos CD64, las interleuquinas IL6 o IL8, también ha demostrado ser beneficioso y puede ser útil para rastrear la respuesta al tratamiento (8,26,27).

Presenta baja sensibilidad en la sepsis de origen temprano debido a que sus valores se modifican a las 24 horas de presentar infección. Se sugiere realizar pruebas de PCR en las próximas 24 horas del comienzo de la infección y otra prueba de control a las 72 horas después de iniciar el tratamiento. Se ha visto mejor uso en sepsis de origen tardío para lo que se sugiere que se realice prueba de control a las cuarenta y ocho horas y a las setenta y dos horas de iniciar tratamiento; y si al realizar el control a las 72 horas los niveles siguen elevados y sin mejoría clínica se sospecha de resistencia bacteriana (23).

Se ha demostrado que tiene sensibilidad del 9% al 83%, con valores de especificidad mayores de 90%, aunque las elevaciones de esta proteína pueden ser causadas por procesos inflamatorios no infecciosos. Tanto en sepsis de inicio temprano como tardío su precisión como marcador de diagnóstico mejora con mediciones seriadas (26,28).

- **Procalcitonina:** es un iniciador de la calcitonina secretada por las células c de la tiroides en personas sanas, y cuando existe infección es sintetizada por otras células en las primeras 2 o 4 horas y se eleva dentro de las siguientes 6 u 8 horas, permaneciendo elevada durante la siguientes 24 horas, característica que lo convierte en un biomarcador muy útil en la sepsis (8,14,21). Valores menores a 0.5ng/ml indican inflamación sin infección y valores mayores a 2.0 indican infección (29).

Se debe realizar una prueba de procalcitonina después de las 72 horas de sospecha de la infección. En la sepsis de origen temprano no es confiable debido a que se eleva en los recién nacidos sanos durante sus primeras 48 horas de vida. En la sepsis de origen tardío valores mayores a 0,5 ng/ml se utilizan para indicar la presencia de esta patología por lo

que está recomendado su uso (23). Sin embargo, no es lo suficientemente sensible como para actuar como único indicador pero puede ser útil conjunto a otros biomarcadores (30).

2.4.4.2.2 Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas que controlan a otras células y se elevan durante el proceso infeccioso inmediatamente, incluso antes de empezar las manifestaciones clínicas, estas no traspasan la placenta por lo que se encuentran en el cordón umbilical indicando riesgo de infección (14).

La interleuquina il-6 es sintetizada por células como linfocitos o monocitos durante la fase aguda de infección y provoca que los hepatocitos sinteticen proteína c reactiva. Después de inicio de la infección esta se eleva antes que la PCR, pero posee corta vida media y sus niveles bajan a las 24 horas del inicio del tratamiento lo que disminuye su sensibilidad (8,14). La interleuquina il-8 es una quimiocina con sensibilidad del 80% al 91% y especificidad del 76% al 100% pero conjuntamente con la PCR aumenta su validez.(14).

La interleuquina 10 es una citocina que no se expresa fácilmente por lo que su valor elevado indica sepsis con falla multiorgánica (31). El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) es otra citocina que combinada con IL-6 tiene sensibilidad del 60% y especificidad del 100%. Aunque las citocinas tienen potencial como diagnóstico temprano de la infección, la medición precisa requiere equipo especializado y un tiempo prolongado para su proceso (8).

2.4.4.2.3. Marcadores de superficie celular

- **Neutrófilo CD64:** es una glicoproteína que actúa como receptor, se detecta su aumento dentro de uno a seis horas después de la presencia de bacterias, y permanece elevada por 24 horas (18,25). La respuesta temprana a la infección en combinación con la capacidad de cuantificar CD64 en muestras de tan solo 50 microlitros dentro de una hora hace que sea útil para la detección temprana de sepsis neonatal (32).

- **Presepsina:** es un subtipo soluble de la escisión de la glicoproteína CD64, ha sido reconocida como un importante biomarcador debido a su capacidad de elevarse en procesos infecciosos mucha antes que la procalcitonina y la interleuquina IL-6 (18). Además es capaz de emplear pruebas que utilizan quimioluminiscencia que pueden proporcionar resultados en tan solo 15 minutos (33).

2.4.4.2.4. Progranulina

La progranulina es un factor de crecimiento autocrino que cumple una función reguladora en los procesos de infección al actuar sobre las vías de señalización de las defensas del huésped. Se considera que tiene un papel importante en la sepsis al demostrar niveles elevados durante el curso de la infección; sin embargo, se necesita más estudios para demostrar su validez(31,34).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar los biomarcadores como pruebas diagnósticas de la sepsis neonatal.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Detallar la validez de los biomarcadores como pruebas diagnósticas de la sepsis neonatal.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de investigación: revisión bibliográfica

4.2. Criterios de inclusión: en la presente revisión se incluyeron investigaciones de tipo descriptivo, analítico, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y pruebas de validación diagnóstica publicadas en los últimos cinco años, en idioma español e inglés, que se encontraron indexadas en Scimago entre los cuartiles 1 al 4.

4.3. Criterios de exclusión: en la presenta revisión no se incluyó estudios de tipo cualitativos e informes de casos.

4.4. Fuentes de información: las fuentes bibliográficas fueron obtenidas de Pubmed, Cochrane, Sciencedirect, Elsevier, entre otras.

4.5. Estrategia de búsqueda: para la recolección de la información se realizó empleando las palabras clave en español como (sepsis neonatal, diagnostico, biomarcadores, procalcitonina, proteína c-reactiva, interleucinas) y en inglés (neonatal sepsis, diagnosis, biomarkers, procalcitonin, c-reactive protein, interleukins), además, se aplicó (and, or, o not) como operadores boleados.

4.6. Selección de estudio: para la selección de los artículos se aplicó lo descrito en estrategia de búsqueda, criterios de elegibilidad y en los objetivos.

4.7. Proceso de recopilación y extracción de datos: para recopilación y extracción de los datos se utilizó los criterios de elegibilidad; la literatura recopilada se revisó exhaustivamente y se empleó la estrategia PICO; además, se creó un diagrama de flujos y la información se organizó en tablas personalizadas con la finalidad de evidenciar el análisis y conclusiones de esta investigación de forma científica.

4.8. Lista de datos: los datos que se encontró durante la investigación fueron en base a los objetivos propuestos obteniendo como resultado sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los biomarcadores como diagnóstico en la sepsis neonatal.

4.9. Síntesis de resultados: se resumió la información relevante que respondió a cada objetivo de forma ordenada y se utilizó tablas personalizadas.

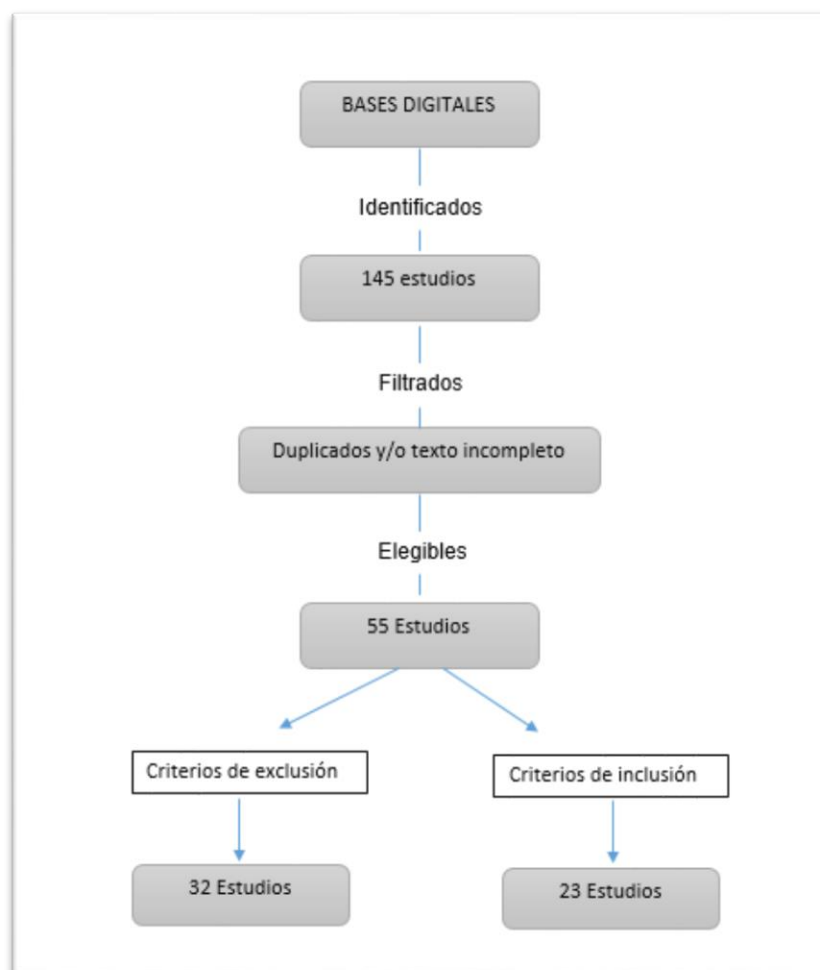
- 4.10. Aspectos éticos:** no se reportó conflictos de intereses.
- 4.11. Cronograma:** la presente revisión bibliográfica se desarrolló entre los meses de septiembre y noviembre.
- 4.12. Recursos:** para poder realizar esta revisión bibliográfica se necesitó de computadora, servicio de internet, impresora y hojas.
- 4.13. Financiamiento:** autofinanciado.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterización de artículos científicos.

Para el análisis de esta revisión bibliográfica se utilizaron 23 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron seleccionados de las diferentes bases de datos descritas en la presente revisión bibliográfica (gráfico 1).

Gráfico 1: flujograma de recolección de información



Realizado por: María Bernarda Arévalo González

5.2 Validez de los biomarcadores

5.2.1 Validez de los biomarcadores en la sepsis neonatal

Para este estudio se incluyeron 23 artículos que acatan con los criterios de elegibilidad y los cuales exponen información correspondiente al objetivo propuesto. A los datos recolectados se distribuyó en 3 tablas personalizadas dividiendo la información en validez de biomarcadores en sepsis neonatal, validez de los biomarcadores en sepsis neonatal de inicio temprano y validez de los biomarcadores en sepsis neonatal de inicio tardío.

En la primera tabla se utilizó 11 artículos los cuales en su título mencionan sepsis neonatal. En el análisis de estos artículos se pudo observar la validez que tienen los diferentes biomarcadores para predecir sepsis neonatal a través de determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, área bajo la curva, valor p y en algunos marcadores se describe también un determinado valor de corte.

El primer biomarcador que se observa en la tabla es la procalcitonina estudiada en 4 artículos; y en uno de ellos realizado por Morad et al. (35) quienes concluyeron que la capacidad de predicción de sepsis neonatal de la PCT a través de un valor de corte mayor o igual a 0.5 ng/ml estuvo determinado por una sensibilidad del 97,6% y una especificidad del 89%, además de que tuvo la capacidad de diagnosticar verdaderamente los casos positivos y también los negativos demostrado por su valor predictivo positivo y negativo alto. Confirmaron estos datos con un área bajo la curva representativa y un valor p significativo (tabla 1).

De la misma forma Ruan et al. (36) y Rashwan et al. (37) determinaron una sensibilidad y especificidad mayor al 80%, sin embargo, solo Rashwan et al. (37) propusieron un valor de corte mayor a 389pg/ml con un valor predictivo positivo y negativo de 100% y 93,7%. Además Eschborn et al. (38) mencionaron en su metaanálisis con 39 estudios que la capacidad de predicción de la PCT en la sepsis neonatal temprana presentaba sensibilidad baja y especificidad alta a diferencia de la sepsis de inicio tardío en donde la sensibilidad fue alta y la

especificidad baja, concluyendo que en los dos estadios de la sepsis la capacidad de predecir neonatos realmente enfermos y sanos fue de 76,5% y 80,4% (tabla 1).

En cuanto a la proteína c reactiva identificamos cinco estudios en donde valoraron la predicción de sepsis neonatal y en uno de ellos Bunduki et al. (39) reconocieron valores altos en sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo pero su capacidad de detectar verdaderos positivos fue de 70,2%, sin embargo, presento un valor diagnóstico determinado por AUC de 0,948 y un valor $p < 0.0001$. En los estudios de Ruan et al. (36) y Rashwan et al. (37) mencionaron una sensibilidad menor al 80% pero con alta capacidad de detección de pacientes verdaderamente sanos con el 88% y 93% respectivamente (tabla 1).

Morad et al. (35) concluyeron que la PCR con valor de corte mayor o igual a 10 mg/dl tuvo alta capacidad para diagnosticar pacientes que certeramente presentan la patología y alta capacidad para identificar la proporción de casos certeramente positivos en los casos de enfermos; sin embargo presentó especificidad de 66.7% y VPN de 60%; pero el área bajo la curva demostró valor diagnóstico y el valor $p \leq 0,001$. En el estudio de Eschborn et al. (38) concluyeron que la PCR tuvo sensibilidad baja en cuanto a sus tres variables de estudio, en la sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía y en la unión de las dos; y en cuanto a su capacidad para detectar a los neonatos que no poseen la patología fue alta en sus tres variables (tabla 1).

Ruan et al. (36) no solo analizaron a la PCT y PCR individualmente si no que juntaron estos dos biomarcadores demostrando que su especificidad y sensibilidad aumentan, con un valor diagnóstico de 0,96% representado en el área bajo la curva, concluyendo que su combinación fue precisa para diagnosticar pacientes recién nacidos con sepsis (tabla 1).

La predicción de las interleuquinas para el diagnóstico de sepsis neonatal se valoraron en dos estudios, en donde detectaron que la IL-6 presentó alta sensibilidad pero baja especificidad con valor de corte de 25 pg/ml según Morad et al. (35), quienes también detallaron un valor predictivo positivo de 91,9% pero

con baja capacidad de determinar verdaderos negativos entre los pacientes sin patología de 46.2%; pero el punto de corte de la curva ROC demostró una AUC con valor diagnóstico y un valor p significativo. Boskadabi et al. (17) no determinaron valores predictivos, ni área bajo la curva pero mencionaron a la IL-6 que con un valor de corte mayor de 68 pg/ml presentó el 85% y 80% de sensibilidad y especificidad (tabla 1).

En cuanto a la IL-8 Boskadabi et al. (17) con valor de corte mayor a 269,5 pg/ml tuvo un 80% de sensibilidad pero baja especificidad del 50% a diferencia de la IL-10 que con un valor de corte mayor a >27pg/ml presentó baja sensibilidad del 60% y alta especificidad del 87% y sinérgicamente todas estas interleuquinas con un valor de corte mayor a 186.83 pg/ml presentaron probabilidad de que un individuo enfermo tenga un test positivo del 75,63% y probabilidad de que un individuo enfermo tenga un test negativo de un 71,49% (tabla 1).

En el estudio de Hashem et al. (40) realizado con 62 participantes y en el estudio de Hashem et al. (41) realizado con 121 participantes valoraron la predicción del neutrófilo CD64 en la evaluación de la sepsis neonatal concluyendo que a partir de un valor de corte mayor a 40% este presentó alta sensibilidad y especificidad con un AUC de 0,925 y 0,922 lo que determinó su valor diagnóstico (tabla 1).

Hashem et al. (40), Ruan et al. (36), Rashwan et al. (37), Bellos et al. (42) y Maldeghem et al. (43), distinguieron porcentajes semejantes de sensibilidad y especificidad del biomarcador presepsina. Hashem et al. (40) con un valor de corte de 686pg/ml demostraron gran capacidad diagnóstica representada por sus valores altos en sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo, además de un valor de AUC y valor p de 0,887 y 0.018 respectivamente. Al igual que Ruan et al. (36) demostraron un AUC con valor diagnóstico de 0,99 pero sin valor p, coincidiendo también con un AUC mayor a 0.90 de Bellos et al., (42) quienes demostraron valor p significativo de 0.770 (tabla 1).

En cuanto a Rashwan et al. (37) en su estudio señalaron un valor de corte mayor a 200 ng/ml con el cual se obtuvo un llamativo valor de 100% en cuanto a la probabilidad de que un neonato saludable tenga una prueba negativa y en cuanto

al valor predictivo positivo, pero presentó una capacidad de proporción de los que son realmente negativos en aquellos pacientes diagnosticados como negativos del 71,4% y no detallaron valores de AUC ni valor predictivo (tabla 1).

Maldeghem et al. (43) en el metaanálisis detallaron el valor diagnóstico de la presepsina en donde la variable de resultado fue la capacidad de predicción de sepsis neonatal en tres grupos de pacientes, aquellos con sepsis neonatal temprana más pacientes sanos con un valor diagnóstico de 0,941% debido a una alta sensibilidad y especificidad. En el grupo de pacientes con sepsis neonatal tardía y pacientes sanos no se detalló el valor de AUC sin embargo sobresalió un valor de especificidad del 100% y en el último grupo que fue la suma de los pacientes con sepsis neonatal temprana y tardía más pacientes sanos presentaron un valor diagnóstico de 0,963 y valor de corte de 305-885ng/l (tabla 1).

Para la proteína c reactiva de alta sensibilidad se encontraron dos artículos en donde Rashwan et al. (37) a partir de un valor de corte mayor a 140 ng/ml reportaron que este biomarcador tuvo alto valor predictivo en cuanto a sensibilidad y especificidad confirmando estas cifras con la elevada capacidad de precisar la proporción de los que son realmente positivos en aquellos neonatos diagnosticados como positivos y con la elevada capacidad de precisar la proporción de los que son realmente negativos en aquellos neonatos diagnosticados como negativos. A diferencia del estudio de Hashem et al. (41) en donde concluyeron sensibilidad de 73,3% con valor predictivo positivo bajo de 50% (tabla 1).

Hashem et al. (41) identificaron que la unión del neutrófilo CD64 mas la proteína c reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) presentaron valores del 100% en cuanto a su capacidad para detectar pacientes certeramente sin patología y de un 91,2% para detectar pacientes verdaderamente enfermos con un valor predictivo positivo del 100% pero el negativo del 78,9% y valor diagnóstico de 0,988 mediante el AUC (tabla 1).

Song et al. (44) unificaron al neutrófilo CD64 mas la proteína c reactiva destacando que la validez de la unión de estos biomarcadores fue alta debido a

los valores mayores al 80% de sensibilidad y especificidad con un AUC de 0,975 es decir que tuvo valor diagnóstico, sin embargo no detallaron valores predictivos (tabla 1).

Tabla 1: validez de los biomarcadores en la sepsis neonatal.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Marcador	Valor de corte	S ^a (%)	E ^b (%)	VPP ^c (%)	VPN ^d (%)	AUC ^e	Valor P
Morad et al (35)	2020	Egipto	Transversal	50	PCT ^f	≥0.5 ng/ml	97.6	89	97.6	88.9	0,99	≤0,001
					PCR ^g	≥10 mg/dl	89.5	66.7	92.5	60	0,84	≤0,001
					IL-6 ^h .	25 pg/ml	82.9	66.7	91.9	46.2	0,8	0,005
Hashem et al (40)	2020	Egipto	Prospectivo	62	CD64 ⁱ	41.6%	94,7	93,6	95,5	92,6	0,92	<0.001
					PSEP ^j	686 pg/ml	82,7	95.5	95,4	83,1	0,88	0.018
Bunduki et al (39)	2020	Butembo	Transversal	228	PCR ^g	-	95.7	82.4	70.2	97.8	0,94	< 0.000
Hashem et al (41)	2020	Egipto	Prospectivo	121	CD64 ⁱ	43%	85,6	93	97,5	68,3	0,92	-
					hsCRP ^k	3 mg/L	73,3	80	91,7	50	0,77	-
					CD64 ⁱ +hsCRP ^k	0,43+3,0	91,2	100	100	78,9	0,98	-
Rashwan et al (37)	2018	Egipto	Prospectivo de casos y controles	168	PCR ^g	>6 mg/dl	79.4	93.3	96.4	66.7	-	-
					hsCRP ^k	>140 ng/ml	97.0	100	100	93.7	-	-
					PSEP ^j	>200 ng/ml	82.3	100	100	71.4	-	-
					PCT ^f	>389 pg/ml	97	100	100	93.7	-	-
Bellos et al (42)	2018	Alemania	Metaanálisis	783	PSEP ^j	-	91	91	-	-	0,97	0.770
Boskabadi et al (17)	2017	Taiwán	Revisión sistemática	1650	IL-6 ^h .	>68 pg/ml	85	80	-	-	-	-
					IL-8 ^l	>269,5 pg/ml	80	50	-	-	-	-
					IL-10 ^m	>27 pg/ml	60	87	-	-	-	-
					IL-6+IL-8+IL-10	>186.83 pg/ml	75.6	71,4	-	-	-	-

Ruan et al (36)	2018	China	Metaanálisis	261	PCT ^f	-	85	84	-	-	0,91	-	
					PCR ^g	-	71	88	-	-	0,85	-	
					PSEPI ⁱ	-	94	98	-	-	0,99	-	
					PCT ^f +PCR ^g	-	91	89	-	-	0,96	-	
Song et al (44)	2019	China	Metaanálisis	8 estudios	CD64 ⁱ +PCR ^g	-	95	86	-	-	0,96	-	
Variable de resultado													
Maldeghe m et al (43)	2019	Ámsterdam	Revisión sistemática y metaanálisis	12 estudios	PSEPI ⁱ	305 – 672 ng/l	81	86	-	-	0,94	-	SNT ⁿ + GC
						801 -885 ng/l	81	100	-	-	-	-	SIT ^p + GC
						305 -885 ng/l.	92	86	-	-	0,96	-	SNT ⁿ +SIT ^p +GC ^o
Eschborn et al (38)	2019	Estados Unidos	Metaanálisis	39 estudios	PCT ^f	-	73,6	82,8	-	-	-	-	SNT ⁿ
						-	88,9	75,6	-	-	-	-	SIT ^p
						-	76,5	80,4	-	-	-	-	SNT ⁿ +SIT ^p
						-	65,6	82,7	-	-	-	-	SNT ⁿ
						-	77,4	81,7	-	-	-	-	SIT ^p
-	66,4	91,3	-	-	-	-	SNT ⁿ +SIT ^p						

Abreviaturas: S^a : sensibilidad; E^b: especificidad; VPP^c : valor predictivo positivo; VPN^d: valor predictivo negativo; AUC^e: área bajo la curva; PCT^f : procalcitonina; PCR^g : proteína c reactiva; IL-6^h : interleuquina 6; CD64ⁱ: neutrófilo CD64; PSEPIⁱ : presepsina; hsCRP^k: proteína c reactiva de alta sensibilidad; IL-8^l ; interleuquina 8; IL-10^m : interleuquina 10; SNTⁿ : sepsis de inicio temprano; GC^o: grupo control; SIT^p : sepsis de inicio tardío.

Realizado por: María Bernarda Arévalo González

5.2.2 Validez de biomarcadores en sepsis neonatal de inicio temprano

Para la validez de los biomarcadores en sepsis de inicio temprano descubrimos 7 artículos en donde se analizaron diferentes biomarcadores; descritos a continuación.

En el estudio de Rao et al. (34) observaron que el biomarcador progranulina presentó alta sensibilidad y baja especificidad como prueba diagnóstica en la sepsis neonatal de inicio temprano, con valor de corte mayor a 37.89ng/ml, y su precisión para detectar certeramente casos positivos en los que son reconocidos como positivos fue baja del 61,7% pero su precisión para detectar certeramente negativos en los que han sido reconocidos como enfermos fue alta con 91,7%, y con un valor de AUC de 0.786 casi parecido al valor analizado por Yang et al. (45), quienes a diferencia de Rao et al. (34) identificaron la especificidad con valor más alto que la sensibilidad y con valores predictivos positivos y negativos bajos de 76.5% y 67,6% respectivamente (tabla 2).

De dos estudios sobre procalcitonina Rao et al. (34) y Yang et al. (45) coincidieron que la capacidad para discernir a los recién nacidos realmente enfermos fue baja con valores de 58.49 y 72,4 y con una especificidad buena según Rao et al. (34) del 81.25% a diferencia del 71.1% descrita por Yang et al. (45). Por lo que el valor diagnóstico de este biomarcador determinado por el área bajo la curva fue de 0.699 y 0.717 con valores de p de <0,0001 y <0,001 sabiendo que un valor de p de 0.001 tiene significancia estadística (tabla 2).

Aydemir et al. (46) en su estudio determinaron como la procalcitonina tuvo validez diagnóstica en base a las horas que un neonato presentó sepsis de origen temprano, es decir, la evaluación de la procalcitonina en las primeras horas de la aparición de sepsis temprana y a las 24 horas, reconociendo primeramente que el valor de corte al inicio fue menor con 1.1ng/ml a diferencia del 83.7 ng/ml en las siguientes 24 horas. Los autores concluyeron que el área bajo la curva en las primeras horas de evaluación de la procalcitonina fue mayor a 0.8 con un valor p significativo (tabla 2).

Rao et al. (34) evidenciaron que la proteína c reactiva con valor de corte mayor a 4mg/l presentó baja capacidad para reconocer a los neonatos enfermos representado con una sensibilidad del 49.06% pero con alta capacidad de reconocer a los neonatos verdaderamente sanos, no obstante, Yang et al. (45) con valor de corte de 3.5mg/l demostraron sensibilidad más o menos baja de 73.7% pero si especificidad del 57,9%. Según la curva ROC el AUC en el primer estudio fue de 0.673 con un valor de p de 0.007 y en el segundo estudio el AUC no fue representativa. En el estudio de Puello et al. (47) demostraron valores de corte alto pero sin valor diagnóstico (tabla 2).

Aydemir et al. (46) en su estudio con 427 participantes en el que realizaron análisis en base a las horas transcurridas de sepsis neonatal de inicio temprano también evaluaron a la PCR a lo que dedujeron que en las primeras horas como a las 24 horas presentó el mismo punto de corte de 2,6 mg/L difiriendo en la sensibilidad ya que a las 24 horas presentó baja capacidad para reconocer a los pacientes realmente enfermos con AUC bajo, en definitiva no tuvo valor diagnóstico. En cambio, la PCR en las primeras horas de la sepsis presentó valor diagnóstico con AUC de 0.838 gracias a sus valores altos de sensibilidad y especificidad (tabla 2).

En los estudios de Rao et al. (34) y Yang et al. (45) después de que analizaron los biomarcadores por separado, juntaron a la progranulina mas procalcitonina coincidiendo con los bajos valores de sensibilidad menores al 60% y de especificidad mayor al 80% para un valor de corte de 2 positivo y concluyeron con AUC de 0,806 según Rao et al. (34) quienes además sumaron a estos biomarcadores a la PCR y dedujeron que aunque la especificidad fue alta la sensibilidad fue muy baja es decir que su capacidad para diagnosticar pacientes realmente enfermos fue mala (tabla 2).

En el estudio de Yang et al. (45) valoraron la predicción de las interleuquinas en donde identificaron que la IL-6 con un valor de corte de 153 pg/ml presentó baja sensibilidad es decir que no fue un biomarcador viable para el diagnóstico de sepsis sin embargo para Sun et al. (48) la IL-6 tuvo valor diagnostico con sensibilidad y especificidad de 82% y 88% contrastado por un AUC de 0.92 (tabla 2).

El-Madbouly et al. (49) demostraron que con un valor de corte mayor de 767pg/ml la presepsina tuvo un valor admirable del 100% de sensibilidad y de valor predictivo negativo, además de valores altos de especificidad y valor predictivo positivo coincidiendo con Pietrasanta et al. (50) quienes mostraron valores altos, sin embargo, existió gran diferencia con la capacidad de proporción de los que son realmente positivos en los pacientes diagnosticados con sepsis neonatal de origen temprano con un 45%, además de que el valor de corte fue mayor (tabla 2).

El-Madbouly et al. (49) también describieron la validez del receptor de las células mieloides sTREM-I y del neutrófilo CD64 para luego sumarlos con la PSEP y lograron determinar que presentó porcentajes superiores al 80% en su capacidad de detectar la cantidad de pacientes que tienen la patología y en la suficiencia de hallar los casos que están en su totalidad enfermos de aquellos que ya son distinguidos como enfermos al igual que con los neonatos sanos. Pero solamente su capacidad de detectar aquellos que no están enfermos fue menor a 80% con un 77,8%; no obstante, la presepsina tanto individual como combinada posee valor diagnóstico (tabla 2).

Tabla 2: validez de los biomarcadores en la sepsis neonatal de inicio temprano.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Marcador	Valor de corte	S ^a (%)	E ^b (%)	VPP ^c (%)	VPN ^d (%)	AUC ^e	Valor P
Rao et al (34)	2020	China	Prospectivo	117	PGRN ^f	>37.89ng/ml	94,3	51,5	61,7	91,7	0,78	<0,0001
					PCT ^g	-	58,4	81,2	72,1	70,3	0,69	0,0001
					PCR ^h	>4mg/l	49	82,8	70,3	66,2	0,67	0,0007
					PGRN ^f +PCT ^g	= 2 +	56,6	89	81,1	71,2	0,8	<0,0001
					PGRN ^f +PCT ^g +PCR ^h	= 2 +	71,7	82,8	77,6	77,9	0,82	<0,0001
= 3 +	32	93,7	81	62,5		0,82	<0,0001					
Yang et al (45)	2020	China	Análisis de regresión multivariante	152	PGRN ^f	1,39ng/ml	67,1	80,3	76,5	67,6	0,76	< 0.001
					PCT ^g	-	72,4	71,1	56,9	72,2	0,71	< 0.001
					PCR ^h	3,5 mg/L	73,7	57,9	63,3	69,4	0,71	< 0.001
					IL-6 ⁱ	153 pg/ml	42,1	93,4	84,6	61,4	0,7	< 0.001
					IL-17 ^j	80,75 pg/ML	69,7	69,7	65,2	73,3	0,72	< 0.001
					PGRN ^f +PCT ^g	>1+	85,5	60,5	76,5	80,7	0,86	< 0.001
2positivo	52,6	92,1	87	66		-						
Aydemir et al (46)	2018	Turquía	Retrospectivo	427	PCT1 ^{*k}	1,1ng/ml	78,6	81,2	64,7	89,6	0,83	<0,001
					PCT2 ^{*l}	83,7ng/ml	83,7	67,3	52,9	90,4	0,8	<0,001
					PCR1 ^{*m}	2,6mg/L	80,6	83	67,5	90,7	0,83	<0,001
					PCR2 ^{*n}	2.6 mg/L	59,2	83	60,4	82,2	0,69	<0,001

El-Madbouly et al (49)	2019	Egipto	Prospectivo	60	PSEP ^o	≥767pg/ml	100	86,7	84,4	100	0,95	<0,05	
					sTREM-IP	≥69.8ng/L	96,7	86,7	83,9	92,2		-	
					nCD64 ^q	≥43,3	86,7	73,3	72	69,2	0,78	<0,05	
					PSEP ^o +sTREM-IP+nCD64 ^q	-	96,3	77,8	84,4	100	0,94	-	
Puello et al (47)	2021	Colombia	Cohorte concurrente	198	PCR ^h	11,1mg/l	72,2	82,4	45,2	93,7	0,78	-	
						>6,0mg/l	72,7	75	36,4	93,2	-	-	
Sun et al (48)	2019	China	Metaanálisis	1448	IL-6 ⁱ	-	82	88	-	-	0,92	-	
													Variable de resultado
Pietrasanta et al (50)	2021	Italia	Ensayo de diagnóstico prospectivo de doble centro.	159	PSEP ^o	1013 pg/ml	84,4	88	45	98	0,90	-	NS ^r con SS ^s
						1006 pg/ml	84	55	71	73	0,73	-	NI ^t con SS ^s

Abreviaturas: S^a: sensibilidad; E^b: especificidad; VPP^c: valor predictivo positivo; VPN^d: valor predictivo negativo; AUC^e: área bajo la curva; PGRN^f: progranulina; PCT^g: procalcitonina; PCR^h: proteína c reactiva; IL-6ⁱ: interleuquina 6; IL-17^j: interleuquina 17; PCT1^k: procalcitonina en las primeras horas en neonatos prematuros; PCT2^l: procalcitonina en las 24 horas en neonatos prematuros; PCR1^m: proteína c reactiva en las primeras horas en neonatos prematuros; PCR2ⁿ: proteína c reactiva en las 24 horas en neonatos prematuros; PSEP^o: presepsina; sTREM-IP: receptor soluble de células mieloides 1; nCD64^q: neutrófilo CD64; NS^r: neonatos sanos; SS^s: sospecha de sepsis; NI^t: neonatos infectados.

Realizado por: María Bernarda Arévalo González

5.2.3 Validez de biomarcadores en sepsis neonatal de inicio tardío

Se encontraron 6 artículos que hablan de los biomarcadores en sepsis de inicio tardío de los cuales 4 mencionaron a la proteína c reactiva, es así como Değirmencioğlu et al., (51) estimaron que con el valor de corte de 390mg/l la PCR tuvo sensibilidad de 72.4% con especificidad superior a 80% y un área bajo la curva de 0,85, a diferencia del estudio de Brown et al. (52) en donde determinaron que la capacidad de la PCR como prueba diagnóstica es baja (tabla 3).

Aydemir et al. (46) en su estudio quisieron conocer la capacidad como prueba diagnóstica de la PCR en pacientes prematuros, dependiendo el tiempo de presentación de la sepsis de inicio tardío, es decir, en la primeras horas o a las 24 horas, en donde lograron predecir que en las primeras horas con un valor de corte de 3,6mg/L la PCR presentó valores altos a diferencia de la PCR a las 24 horas con un valor de corte de 2mg/L con baja capacidad para discernir a los neonatos realmente enfermos (tabla 3).

Además, Aydemir et al. (46) compararon el área bajo la curva la de la PCR en las primeras horas donde esta demostró un valor de 0,856 a diferencia del 0,791 en las 24 horas, por lo que dedujeron que la validez de la PCR en sepsis de inicio tardío es mejor a las primeras horas (tabla 3).

Liu et al. (53) en su estudio con 131 neonatos donde la variable de resultado fue la capacidad de predicción de sepsis neonatal de inicio tardío de la PCR al comparar grupos de sepsis bacteriana y fúngica identificaron que la PCR tuvo una sensibilidad baja del 67,9% pero con especificidad alta del 96,4%, valores semejantes al comparar su utilidad en la sepsis fúngica con el grupo control, es decir, los pacientes sanos. Pero cuando analizaron sepsis bacteriana demostraron una sensibilidad y especificidad alta concluyendo que la PCR fue útil para sepsis bacteriana (tabla 3).

Tosson et al. (54) en su estudio transversal con 90 participantes y con un valor de corte de 7,15mg/l determinaron que la capacidad de la proteína c reactiva para diagnosticar pacientes que están realmente enfermos y la capacidad para

diagnosticar neonatos realmente sanos fue alta al igual que los valores predictivos, y concluyeron que es una buena prueba diagnóstica con AUC y valor p significativos (tabla 3).

Aydemir et al. (46) en su estudio también valoraron a la PCT y manifestaron que a las primeras horas de la sepsis de inicio tardío esta presentó un valor de corte más alto de 5,2ng/ml versus el valor bajo de 1.1 ng/ml a las 24 horas con áreas bajo la curva de 0.82 y 0,745 logrando ser más representativo su valor diagnóstico a las primeras horas de la sepsis de inicio tardío (tabla 3).

Liu et al. (53) en su estudio donde la variable de resultado fue la capacidad de predicción de sepsis neonatal de inicio tardío al comparar grupos de sepsis bacteriana y fúngica, también utilizaron a la PCT y determinaron que tuvo sensibilidad del 96% y especificidad del mismo porcentaje, lo que quiere decir que la capacidad de la PCT para diagnosticar pacientes verdaderamente enfermos fue alta y la capacidad de la prueba para detectar recién nacidos que no tuvieron la enfermedad también fue alta (tabla 4).

Sin embargo, cuando Liu et al. (53) compararon los valores de la PCT en la sepsis bacteriana con los participantes sanos y en la sepsis fúngica con pacientes sanos demostraron que en la sepsis fúngica la validez de la PCT estuvo determinada por valores bajos a lo que concluyeron que la PCT es de utilidad diagnóstica cuando se trata de sepsis bacteriana (tabla 4).

En cuanto a la interleuquina 6 en el metaanálisis de Qiu et al. (55) con neonatos que presentaron sepsis a causa de ruptura prematura de membranas, y en el estudio prospectivo de Değirmencioğlu et al. (51) con 55 neonatos, coincidieron con los valores de AUC de 0.95 y 0.94 con lo que se logró determinar el valor diagnóstico de este biomarcador (tabla 3).

Değirmencioğlu et al. (51) en su estudio también analizaron a la presepsina y a la fetuina-A y determinaron que con un valor de corte de 823ng/ ml la presepsina presenta valores superiores al 80% lo que permitió considerarla como una prueba diagnóstica válida con AUC de 0,939. En cambio la fetuina-A presentó

valores bajos lo que significó que no tuvo valor diagnóstico representado con AUC de 0.612 (tabla 3).

Tabla 3: validez de los biomarcadores en la sepsis de inicio tardío.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Marcador	Valor de corte	S ^a (%)	E ^b (%)	VPP ^c (%)	VPN ^d (%)	AUC ^e	Valor P
Tosson M et al (54)	2021	Egipto	Transversal	90	hs-CRP ^f	7.15mg/l	91	100	100	85,7	0,953	< 0.001
Aydemir et al (46)	2018	Turquía	Retrospectivo	427	PCT1 ^{*g}	5,2ng/mL	58,5	95,5	86,1	82,9	0,82	< 0.001
					PCT2 ^{*h}	1,1ng/mL	60,4	81,2	60,4	81,2	0,74	< 0.001
					PCR1 ^{*i}	3,6mg/L	78,3	87,4	74,8	89,4	0,85	< 0.001
					PCR2 ^{*j}	2mg/L	69,8	80,3	62,7	84,8	0,79	< 0.001
Değirmencioğlu et al (51)	2019	Turquía	Prospectivo	55	PSEP ^k	823ng/ml	88,9	88,9	72,7	87,5	0,93	-
					FETUIN A ^l	30,17ng/ml	72,2	48,1	48,1	68,4	0,61	-
					PCR ^m	390mg/l	72,4	81,5	73,6	81,4	0,85	-
					IL-6 ⁿ	23,22pg/ml	94,4	78,2	75	95,4	0,95	-
Brown et al (52)	2019	Reino Unido	Metaanálisis	20 estudios	PCR ^o	5mg/L y 10mg/L	62	74	-	-	-	-
Qiu et al. (55)	2018	China	Metaanálisis	9 estudios	IL-6 ^{*p}	-	85	88	-	-	0,94	-

Abreviaturas: S^a: sensibilidad; E^b: especificidad; VPP^c: valor predictivo positivo; VPN^d: valor predictivo negativo; AUC^e: area bajo la curva; hs-CRP^f: proteína c reactiva de alta sensibilidad; PCT1^g: procalcitonina en las primeras horas en neonatos prematuros; PCR2^h: procalcitonina en las 24 horas en neonatos prematuros; PCR1ⁱ: proteína c reactiva en las primeras horas en neonatos prematuros; PCR2^j: proteína c reactiva en las 24 horas en neonatos prematuros; PSEP^k: presepsina; FETUIN A^l: fetuina-A; PCR^o: proteína c reactiva; IL-6^{*p}: interleuquina 6 en ruptura prematura de membranas.

Realizado por: María Bernarda Arévalo González

Tabla 4: validez de los biomarcadores en la sepsis de inicio tardío.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Marcador	Grupos de comparación	S ^a (%)	E ^b (%)	VPP ^c (%)	VPN ^d (%)	AUC ^e	Valor P
Liu et al (53)	2020	Wuhan	Retrospectivo	131	PCT ^f	SB ^h SF ⁱ	96,2	96,4	-	-	-	-
						SB ^h GC ^j	96,3	100	-	-	-	-
						SF ⁱ GC ^j	71,4	59,3	-	-	-	-
						SB ^h SF ⁱ	67,9	96,4	-	-	-	-
						PCR ^g SB ^h GC ^j	89,3	100	-	-	-	-
						PCR ^g SF ⁱ GC ^j	56,3	96,3	-	-	-	-

Abreviaturas: S^a: sensibilidad; E^b: especificidad; VPP^c: valor predictivo positivo; VPN^d: valor predictivo negativo; AUC^e: área bajo la curva; PCT^f: procalcitonina; PCR^g: proteína c reactiva; SB^h: sepsis bacteriana; SFⁱ: sepsis fúngica; GC^j: grupo control.

Realizado por: María Bernarda Arévalo González

6. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal considerada una patología con alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial que afecta principalmente a los países económicamente bajos, es por eso que su diagnóstico precoz y oportuno es de relevancia para el personal de salud, sin embargo existe ciertas limitaciones que no permiten su total confiabilidad en la práctica clínica, debido a esto el estudio de nuevos métodos diagnósticos como los biomarcadores, es de gran interés entre los investigadores (1,6).

Debido a su utilidad para una detección oportuna de la patología, se estima que el biomarcador ideal debe presentar un alto grado de sensibilidad; esencial para garantizar que estamos frente a la patología y alta especificidad para evitar exponer a los bebés no afectados a tratamientos innecesarios (19).

Esta revisión bibliográfica se encamino en investigar datos relevantes y actualizados sobre la validez de los biomarcadores como pruebas diagnósticas para la sepsis neonatal, para lo cual encontramos 23 artículos de diferentes autores en donde se evidenció valores altos y bajos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, área bajo la curva y valor p de diferentes biomarcadores.

Sinérgicamente varios autores llegaron a la determinación que la PCT tiene buena capacidad diagnóstica para la sepsis demostrado en sus altos valores de sensibilidad y especificidad, sin embargo, en la sepsis de inicio temprano Rao et al. (34) y Yang et al. (45) reportaron valores bajos con áreas bajo la curva menores a 0,80, es decir, baja capacidad diagnóstica.

Aydemir et al. (46) en su estudio concluyeron que la PCT tuvo mejor valor diagnóstico a las primeras horas de aparición de la sepsis de origen temprano y tardío en neonatos prematuros con un AUC similar de 0.832 y 0.82, no obstante, su utilidad a las 24 horas fue más baja cuando se trata de sepsis de inicio tardío con un AUC de 0.74 y Liu et al. (53) en su estudio determinaron que la PCT es más útil en la sepsis de origen tardío cuando se requiere diagnosticar sepsis bacteriana.

En teoría la procalcitonina es un biomarcador propicio como diagnóstico en la sepsis neonatal que logra discriminar entre sepsis bacteriana y fúngica por su capacidad de elevarse a las cuatro horas luego de exponerse a bacterias, aumentado aún más después de 6 a 8 horas. Además sus valores se asocian con la severidad de la patología, y es útil en el manejo de la sepsis ya que sus valores disminuyen después de la antibioticoterapia (35,46).

En cuanto a la PCR los estudios de Morad et al. (35) y Bunduki et al. (39) fueron los únicos que detallaron valores de sensibilidad altos de 89.5% y 95,7 %. Ocho artículos entre sepsis de inicio temprano y tardío determinaron sensibilidades menores del 80% pero con valores de especificidad mayores al 80%. En el estudio de Aydemir et al. (46) destacaron que la PCR tuvo mayor capacidad para diagnosticar enfermos y sanos en las primeras horas de la sepsis de inicio temprano y tardío a comparación de la baja capacidad de diagnóstico a las 24 horas. Además en el estudio de Liu et al. (53) la PCR tuvo mejor sensibilidad en diagnosticar sepsis de inicio tardío por bacterias.

Referente a la combinación de la PCT más la PCR en el metaanálisis de Ruan et al. (36) manifestaron valores de 91% y 89% de especificidad y sensibilidad con valor de AUC alto, así lograron demostrar su valor diagnóstico, sin embargo, se necesitan más estudios combinando estos dos biomarcadores.

De las interleuquinas la más estudiada como biomarcador fue la interleuquina 6 de la cual 5 estudios describieron valores de sensibilidad superior al 80% pero con cierta variabilidad en los valores de especificidad, con el valor más bajo de 66,7% demostrado en el estudio de Morad et al. (35). Solamente tres estudios citaron valores de corte, y el valor de 23.22 pg/ml fue el más relevante representado por altos valores de sensibilidad y especificidad con un área bajo la curva de 0.95, que fue analizado por Değirmencioğlu et al. (51) quienes señalaron así que tuvo valor diagnóstico en la sepsis de origen tardío.

En el estudio prospectivo con 62 participantes de Hashem et al. (40) y en el estudio de Hashem et al. (41), realizado con 121 participantes coincidieron que con un valor de corte mayor a 40% la nCD64 presentó alta sensibilidad y especificidad con un AUC de 0,925 y 0,922 así determinaron su valor

diagnóstico. Sin embargo, El-Madbouly et al. (49) anexaron que en la sepsis de inicio temprano con un valor $\geq 43,3\%$ la nCD64 no demostró valores altos en cuanto a su sensibilidad, especificidad y valores predictivos y tampoco determinaron el AUC.

Para la proteína c reactiva de alta sensibilidad Rashwan et al. (37) reportaron que tuvo alto valor en cuanto a sensibilidad y especificidad y valor predictivo positivo y negativo. A diferencia del estudio de Hashem et al. (41) en donde concluyeron sensibilidad de 73,3% con valor predictivo positivo bajo de 50%.

La unión del neutrófilo CD64 con otros biomarcadores como hs-CRP y PCR demostraron altos valores en sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo según Hashem et al. (41) y Song et al. (44) con valores de AUC de 0.98 y 0.97 con lo que concluyeron que la combinación de estos biomarcadores tuvo valor diagnóstico aún más significativo en la sepsis neonatal.

Sinérgicamente Hashem et al. (40), Ruan et al. (36), Bellos et al. (42) y Maldeghem et al. (43) distinguieron porcentajes semejantes de sensibilidad y especificidad del biomarcador presepsina con valores significativos de 0,88, 0,90 y 0,99, 0,963 del área bajo la curva. Además Değirmencioğlu et al. (51) indicaron un valor de AUC de 0.93 pero en la sepsis de inicio tardío.

En cuanto a Rashwan et al. (37) en su estudio señalaron un valor de corte mayor a 200 ng/ml con el cual hubo un llamativo valor de 100% en la especificidad y valor predictivo positivo, pero con valor predictivo negativo de 71,4%. A diferencia de El-Madbouly et al. (49) quienes indicaron que la presepsina tuvo un valor admirable del 100%, pero en la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la sepsis de inicio temprano coincidiendo con el estudio de Pietrasanta et al. (50).

Otro biomarcador estudiado del cual solo conseguimos un estudio fue la fetuina-A; en donde Değirmencioğlu et al. (51) expresaron un bajo valor diagnóstico con una AUC de 0.61, pero del cual se necesita más estudios.

Rao et al. (34) y Yang et al. (45) fueron los únicos dos estudios encontrados que analizaron a la progranulina para conocer su validez en la sepsis de inicio

temprano, y coincidieron en el valor de AUC de 0.78 y 0.76; con lo que concluyeron que no tuvo un valor diagnóstico considerable, entonces, decidieron unirlo con la PCT lo que ocasiono aumento en el área bajo la curva a un 0,80, con una sensibilidad baja parecido a la unión con la PCR, sin embargo, se necesitan más estudios de este biomarcador.

La unión del neutrófilo CD64 con otros biomarcadores como hs-CRP y PCR demostraron altos valores en sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos según Hashem et al. (41) y Song et al. (44) con valores de AUC de 0.98 y 0.97 revelando que la combinación de estos biomarcadores tuvo valor diagnóstico aún más significativo en la sepsis neonatal.

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos, sin importar el idioma, cumpliendo los criterios establecidos en la metodología. Sin embargo hubo limitaciones como escasos estudios sobre nuevos biomarcadores; y la imposibilidad de acceder a ciertos artículos que a pesar que cumplen con los criterios de elegibilidad para ser parte de los resultados, para su obtención se debe cancelar cierto valor económico.

Las implicaciones de esta revisión bibliográfica reside en la gran calidad de información recolectada y analizada que contribuirá al diagnóstico de la población neonatal en base a los biomarcadores con el propicio valor diagnóstico utilizados en la sepsis, logrando que reciban el manejo idóneo para evitar antibioticoterapia innecesaria, complicaciones e incluso la muerte.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 Conclusiones

- En la validez de los biomarcadores como pruebas diagnósticas para la sepsis neonatal se demostró valores variables de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, área bajo la curva, valor p y en algunos estudios también se demostró valores de corte de los diferentes biomarcadores utilizados en el diagnóstico de la sepsis neonatal, considerando que algunos autores coincidieron con los valores.
- En la mayoría de estudios se pudo establecer que la procalcitonina fue el biomarcador con mayor sensibilidad y especificidad en cuanto a la predicción de sepsis neonatal, con gran utilidad en la sepsis de inicio tardío.
- Con respecto a la proteína c reactiva se logró conocer que fue un biomarcador útil en la sepsis neonatal en especial en la sepsis de inicio temprano gracias a sus valores altos detectados.
- Entre las interleuquinas, la IL-6 fue la más estudiada y demostró valores de sensibilidad y especificidad altos en especial en la sepsis de inicio tardío. El biomarcador presepsina demostró valores altos de validez en el diagnóstico de sepsis neonatal, pero se necesita más estudios.
- En cuanto a la progranulina, al neutrófilo CD64, y la proteína c reactiva de alta sensibilidad en los pocos artículos encontrados demostraron valores variables de predicción, pero su utilidad diagnóstica mejoró al combinarlos entre ellos o con otros biomarcadores con valores altos de sensibilidad y especificidad como la PCT o la PCR; sin embargo se necesita de más estudios para confirmar su validez diagnóstica.

7.2 Recomendaciones

- Debido a la falta de información en nuestra población sobre el uso de biomarcadores en la sepsis neonatal recomendamos realizar estudios utilizando los diferentes biomarcadores disponibles para confirmar su validez y lograr un mejor diagnóstico.

- Consideramos que es importante recomendar al gobierno invertir en investigación con nuevos biomarcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal debido a que no hay estudios considerables que permitan determinar un biomarcador preciso.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
2. Al-Matary A, Heena H, AlSarheed AS, Ouda W, AlShahrani DA, Wani TA, et al. Characteristics of neonatal Sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2019;12(5):666-72.
3. Guo J, Luo Y, Wu Y, Lai W, Mu X. Clinical Characteristic and Pathogen Spectrum of Neonatal Sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017. *Med Sci Monit*. 2019;25:2296-304.
4. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6):2-11.
5. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25-33.
6. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin N Am*. 2019;66(2):321-31.
7. Carrera S, Llumiquinga R. Registro Estadístico de Defunciones Generales. Año 2019 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). 2020 [citado 20 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2019/Boletin_%20tecnico_2019.pdf
8. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog*. 2017;107:234-42.
9. Organización Mundial de la Salud. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los recién nacidos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 20 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
10. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;201:106-14.
11. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(8):745-52.

12. Alemu M, Ayana M, Abiy H, Minuye B, Alebachew W, Endalamaw A. Determinants of neonatal sepsis among neonates in the northwest part of Ethiopia: case-control study. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):1-8.
13. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS ONE*. 2019;14(4):1-26.
14. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(12):1646-59.
15. Herbozo C, Julca I, Flores F, Hernandez R, Zegarra J. Incidence and microbiological characteristics of neonatal late onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Peru. *Int J Infect Dis*. 2021;108:171-5.
16. Carrera S. Registro Estadístico de Defunciones Generales. Año 2020 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). 2021 [citado 20 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/boletin_tecnico_edg_2020_v1.pdf
17. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(4):329-38.
18. Tziella C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. *Amer J Perinatol*. 2018;35(06):575-7.
19. Weitkamp J-H. The Role of Biomarkers in Suspected Neonatal Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):391-3.
20. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
21. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health*. 2019;29(6):263-8.
22. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:80-6.
23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sepsis Neonatal Guía de práctica Clínica 2015 [Internet]. 2015 [citado 20 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica-2015/>
24. Voller S, Myers P. Neonatal Sepsis. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2016;17(2):129-33.
25. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017;45:46-50.

26. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215-27.
27. Yang A-P, Liu J, Yue L-H, Wang H-Q, Yang W-J, Yang G-H. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):1-7.
28. Perrone S, Lotti F, Longini M, Rossetti A, Bindi I, Bazzini F, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):163-6.
29. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JRL e, Barbosa AP, Salluh JIF. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):472-82.
30. Mathur NB, Behera B. Blood Procalcitonin Levels and Duration of Antibiotics in Neonatal Sepsis. *J Trop Pediatr*. 2019;65(4):315-20.
31. Hincu M-A, Zonda G-I, Stanciu GD, Nemescu D, Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children*. 2020;7(12):1-25.
32. Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):1-9.
33. Seliem W, Sultan AM. Presepsin as a predictor of early onset neonatal sepsis in the umbilical cord blood of premature infants with premature rupture of membranes. *Pediatr Int*. 2018;60(5):428-32.
34. Rao L, Song Z, Yu X, Tu Q, He Y, Luo Y, et al. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Cytokine*. 2020;128:1-6.
35. Morad EA, Rabie RA, Almalky MA, Gebriel MG. Evaluation of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Int J Microbiol*. 2020;2020:1-9.
36. Ruan L, Chen G-Y, Liu Z, Zhao Y, Xu G-Y, Li S-F, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):316.
37. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AE-A. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(2):149-55.
38. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019;39(7):893-903.

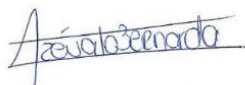
39. Bunduki GK, Adu-Sarkodie Y. The usefulness of C-reactive protein as a biomarker in predicting neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):1-5.
40. Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, Mokhtar AM, Abdelaal NM. The Utility of Neutrophil CD64 and Presepsin as Diagnostic, Prognostic, and Monitoring Biomarkers in Neonatal Sepsis. Li Z, editor. *Int J Microbiol*. 2020;2020:1-13.
41. Hashem HE, El Masry SA, Mokhtar AM, Ismail EA, Abdelaal NM. Valuable Role of Neutrophil CD64 and Highly Sensitive CRP Biomarkers for Diagnostic, Monitoring, and Prognostic Evaluations of Sepsis Patients in Neonatal ICUs. *BioMed Research International*. 2020;2020:1-12.
42. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):625-32.
43. Maldeghem I van, Nusman CM, Visser DH. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol*. 2019;20(1):1-11.
44. Song Y, Chen Y, Dong X, Jiang X. Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1571-6.
45. Yang K-D, He Y, Xiao S, Ai Q, Yu J-L. Identification of progranulin as a novel diagnostic biomarker for early-onset sepsis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2405-14.
46. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1-12.
47. Puello AC, Cataño AE. Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana. *Rev chil infectol*. 2021;38(2):169-77.
48. Sun B, Liang L, Li J, Yang D, Zhao X, Zhang K. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J*. 2019;16(2):527-33.
49. El-Madbouly A, El Sehemawy A, Eldesoky N, Abd Elgalil HM, Ahmed A. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist*. 2019;12:311-9.
50. Pietrasanta C, Ronchi A, Vener C, Poggi C, Ballerini C, Testa L, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an Early Marker of Neonatal Sepsis and Septic Shock: A Prospective Diagnostic Trial. *Antibiotics*. 2021;10(5):1-11.

51. Değirmencioğlu H, Ozer Bekmez B, Derme T, Öncel MY, Canpolat FE, Tayman C. Presepsin and fetuin-A dyad for the diagnosis of proven sepsis in preterm neonates. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1-7.
52. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2019 ;(2).1-66.
53. Liu C, Fang C, Xie L. Diagnostic utility of procalcitonin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr.* 2020;9(3):237-42.
54. Tosson AMS, Koptan D, Abdel Aal R, Abd Elhady M. Evaluation of serum and salivary C-reactive protein for diagnosis of late-onset neonatal sepsis: A single center cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(6):623-8.
55. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(47):1-8.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **María Bernarda Arévalo González**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No.0105918544**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**BIOMARCADORES COMO PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LA SEPSIS NEONATAL**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 28 de noviembre de 2021



María Bernarda Arévalo González
C.I. 0105918544