

# Características de la frecuencia cardíaca: nuevos marcadores fisiológicos para predecir la infección y la muerte neonatal

M.P. Griffin<sup>a</sup>, D.E. Lake<sup>b</sup>, E.A. Bissonette<sup>c</sup>, F.E. Harrell Jr.<sup>d</sup>, T.M. O'Shea<sup>e</sup> y J.R. Moorman<sup>b</sup>

**OBJETIVO:** Monitorizar los procesos fisiológicos regulados mediante marcadores fisiológicos, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, puede ser importante en el diagnóstico precoz de la enfermedad subaguda potencialmente fatal. Al principio de la evolución de la sepsis neonatal, hay marcadores fisiológicos de variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca y desaceleraciones similares a las del sufrimiento fetal. El objetivo de este estudio fue determinar el grado de aumento del riesgo de sepsis, infección del tracto urinario (ITU) y muerte cuando se observan estas características de la frecuencia cardíaca (CFC) anormales.

**MÉTODOS:** Monitorizamos 1.022 recién nacidos en 2 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) terciarias, 458 de los cuales tenían un peso al nacer muy bajo. Calculamos el índice de las características de la frecuencia cardíaca (CFC) a partir de modelos de regresión validados, relacionando los signos matemáticos de la frecuencia cardíaca seriada en el tiempo, e histogramas con episodios de enfermedad. Calculamos los riesgos de acontecimientos adversos, como sepsis, ITU y muerte en recién nacidos estratificados por las determinaciones de las CFC.

**RESULTADOS:** En comparación con los recién nacidos con determinaciones de CFC de bajo riesgo, los que tenían índices de CFC de alto riesgo tuvieron un riesgo aumentado entre 5 y 6 veces de experimentar un acontecimiento adverso al día siguiente y de 3 veces en la semana siguiente. Las pruebas de laboratorio relacionadas con la infección añadieron información a las determinaciones de CFC. Los recién nacidos con CFC de alto riesgo y pruebas de laboratorio anormales tuvieron un riesgo 6 o 7 veces mayor de presentar un acontecimiento adverso el día siguiente, en comparación con los recién nacidos que no tenían ninguna de las 2 características.

**CONCLUSIÓN:** Las CFC son marcadores fisiológicos que se monitorizan de forma no invasiva e identifican a los recién nacidos de la UCIN con riesgo elevado de sepsis, ITU y muerte.

La situación clínica habitual de deterioro brusco de un recién nacido estable en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) suele llevar a pensar en una sepsis. No obstante, establecer el diagnóstico de sepsis neonatal con los métodos clínicos y de laboratorio actuales es difícil<sup>1,2</sup>. Incluso cuando las pruebas se llevan a cabo en el momento en que el recién nacido está evidentemente enfermo desde el punto de vista clínico, no hay consenso sobre los hallazgos clínicos o de laboratorio<sup>3-5</sup>. Los hemocultivos, que deberían establecer finalmente el diagnóstico de bacteriemia, no son fideignos en esta situación clínica, en la que se suelen obtener cantidades de sangre muy pequeñas para los análisis<sup>6-9</sup>. Además, la bacteriemia puede ser transitoria e intermitente.

Las características de la frecuencia cardíaca (CFC) anormales de reducción de la variabilidad y desaceleraciones transitorias aparecen precozmente en la evolución de la sepsis neonatal<sup>10-12</sup>. Hemos desarrollado previamente algoritmos para detectar estas CFC y demostrado una asociación significativa de ellas con la sepsis<sup>10</sup> y la mortalidad<sup>11</sup> en 2 UCIN terciarias universitarias de referencia. Aquí, evaluamos la monitorización continua de las CFC como una herramienta clínica para identificar a los recién nacidos con un mayor riesgo de presentar sepsis, ITU o muerte en la UCIN.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudiamos de forma prospectiva todos los ingresos en la UCIN de la University of Virginia (UVA) desde septiembre de 1999 hasta julio de 2003, y en la UCIN de la Wake Forest University (WFU) desde septiembre de 1999 hasta marzo de 2001. Los comités éticos de cada centro aprobaron el estudio. Registramos de forma prospectiva los momentos y los resultados de los hemocultivos y los urocultivos que se obtuvieron ante la sospecha clínica de sepsis, y el momento de la muerte. Los resultados de las pruebas de laboratorios de los pacientes de la UVA se obtuvieron de un sistema de archivo clínico.

Monitorizamos de forma continua la frecuencia cardíaca (FC) a partir de los monitores de ECG de cada incubadora y calculamos el índice de CFC cada 6 h. El índice de CFC deriva de un modelo de regresión logística multivariante que relaciona la estadística de la FC con la enfermedad aguda neonatal en las 24 h siguientes. El modelo fue generado originalmente en la UVA a partir de los datos de 316 recién nacidos incluidos en el estudio y fue validado en la WFU en 317 recién nacidos<sup>12</sup>. Los parámetros de FC de desviación estándar (DE), asimetría de la muestra<sup>1</sup> y entropía de la muestra<sup>14,15</sup> muestran una variabilidad reducida y desaceleraciones transitorias que tienen lugar de forma precoz en la evolución de la sepsis neonatal<sup>10</sup>. Los coeficientes del mo-

Departments of <sup>a</sup>Pediatrics, <sup>b</sup>Internal Medicine and the Cardiovascular Research Center, <sup>c</sup>Health Evaluation Sciences, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA 22908. <sup>d</sup>Department of Biostatistics, Vanderbilt University, Nashville, TN. <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157.

TABLA 1. Demografía de las poblaciones de estudio

| Centro                     | Recién nacidos PNMB |                  | Todos              |                    | Total      |
|----------------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------|
|                            | UVA                 | WFU              | UVA                | WFU                |            |
| n                          | 320                 | 138              | 678                | 344                | 1.022      |
| Peso al nacimiento (g)     | 952 (729, 1.195)    | 787 (650, 1.083) | 1.578 (973, 2.700) | 1.855 (897, 2.792) |            |
| Edad gestacional (semanas) | 27 (25, 29)         | 26 (24, 28)      | 31 (27, 36)        | 33 (27, 37)        |            |
| HC+                        | 130 de 93           | 61 de 44         | 149 de 108         | 74 de 54           | 223 de 162 |
| UC+                        | 85 de 52            | 14 de 13         | 91 de 57           | 17 de 16           | 108 de 73  |
| Muerte                     | 16                  | 18               | 24                 | 24                 | 48         |

EG: edad gestacional; HC+: sepsis con hemocultivo positivo; UC+: urocultivo positivo. Los valores son medias (percentiles 25 y 75). La tendencia a presentar un peso al nacimiento más bajo en los recién nacidos con muy bajo peso en la WFU no resultó estadísticamente significativa (prueba de suma de rangos).

delo y el rendimiento predictivo fueron similares si la variable de resultado fue la sepsis probada o la sospecha de sepsis, o si el período ventana fue el día antes o el mismo día del episodio. Todos los modelos generados en un lugar fueron validados en el otro.

Definimos los “acontecimientos adversos” como sepsis, infección del tracto urinario y muerte. Definimos la presencia de sepsis cuando un médico sospechaba el diagnóstico, se obtenía un hemocultivo en el que crecían bacterias que habitualmente no se consideran contaminantes y se iniciaba tratamiento antibiótico durante  $\geq 5$  días. La definición es consistente con el diagnóstico de “sepsis probada” de los Centers for Disease Control<sup>16</sup>. Para las infecciones por estafilococos coagulasa-negativo (ECON), adoptamos la definición del NICHD Neonatal Research Network de posible sepsis por ECON<sup>17</sup>. Definimos la presencia de infección del tracto urinario (ITU) cuando un médico detectaba signos de enfermedad, se obtenía una muestra de orina por cateterismo o punción suprapúbica en la que crecían bacterias y se iniciaba tratamiento antibiótico. Se consideró un resultado de laboratorio anormal cuando había leucocitosis o leucopenia (recuento de leucocitos  $> 20.000/\mu\text{l}$  o  $< 5.000/\mu\text{l}$ ), una elevada proporción de neutrófilos inmaduros circulantes (razón I:T  $> 0,2$ ), trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 1000.000/\mu\text{l}$ ) o hiperglucemía (glucosa sanguínea  $> 180 \text{ mg/dl}$ ) en las 24 h previas.

### Análisis estadístico

El índice de CFC es una medida continua. Para facilitar la aplicación clínica de este índice, definimos 3 grados de riesgo según los valores del modelo. El 70% más bajo de determinaciones de CFC fueron inferiores o iguales al valor medio y, por tanto, correspondían a un riesgo relativo  $\leq 1$  de enfermedad aguda neonatal en las 24 h siguientes. Los clasificamos como de “bajo riesgo”. El 90% de los valores fueron inferiores o iguales a 2 veces el valor medio, por lo que los valores entre el percentil 70 y 90 corresponden a una aumento del riesgo relativo de 1-2 veces, y los clasificamos como de “riesgo intermedio”. Los valores de CFC por encima del percentil 90 corresponden a un aumento del riesgo  $\geq 2$  veces y los clasificamos como de “alto riesgo”.

La distribución de base poblacional del índice de CFC es logarítmicamente normal en los 2 centros, pero se desplazó a valores superiores en la WFU<sup>12</sup>. Atribuimos esto a una mayor gravedad de la enfermedad en la WFU que, a diferencia de la UVA, no tiene pacientes nacidos en ella y sólo ingresa a recién nacidos trasladados de otros hospitales. La proporción de recién nacidos de peso extremadamente bajo ( $< 750 \text{ g}$ ) es superior en la WFU y hubo una tendencia a una tasa de mortalidad más alta (el 7 frente al 4%)<sup>11</sup>. De acuerdo con esto, se asignaron los valores del índice CFC a los percentiles de distribución de cada centro.

Las determinaciones se repitieron de forma continua, por lo que la inferencia estadística se realizó mediante una técnica de agrupación, en la que 1.000 muestras nuevas del mismo tamaño se obtuvieron por remuestreo de los recién nacidos con recolocación<sup>18</sup>. Los percentiles 2,5 y 97,5 de la muestra de riesgos se emplean como límites inferior y superior para un intervalo de confianza (IC) del 95% alrededor del riesgo del observador en la muestra original. El valor de p para determinar la significación estadística del riesgo aumentado se evalúa mediante la proporción de observaciones de la nueva muestra con riesgo  $\leq 1$ .

## RESULTADOS

### Población de estudio

Estudiamos a 1.022 recién nacidos, en los que se produjeron 379 acontecimientos adversos: 223 episodios de sepsis, 108 de ITU y 48 muertes. La mayoría de los sucesos se produjeron en recién nacidos con muy bajo peso, como se muestra en la tabla 1. En los niños con un peso al nacimiento muy bajo (PNMB), el 30% (137 de 458) tuvo uno o más episodios de sepsis y 34 (7,4%) murieron. Estas tasas son similares a las de la experiencia del NICHD Neonatal Research Network experiencia<sup>17</sup>. Hubo 105.706 registros de 6 h de CFC, el 77,5% de ellos en niños con PNMB.

### Método para calcular el índice de CFC

En la figura 1 A se muestra la evolución durante 10 días de un recién nacido con una sepsis por *Serratia marcescens*. El hemocultivo positivo se obtuvo en el momento 0. Los registros de 10 min de la FC se muestran por los puntos a, b y c. Obsérvese que en los puntos a y c hay una variabilidad normal de la FC y no hay deceleraciones de la misma. En el punto b, que es un registro de 10 min durante las 12 h previas al hemocultivo positivo, se produce una pérdida de la variabilidad y diversas deceleraciones de la FC.

La figura 1 B-D representa gráficas de los parámetros de CFC del período de 12 h que precedió al momento 0. Se recogieron registros de 4.096 intervalos entre latidos no artefactados –aproximadamente 25 min, según la FC–, y se calcularon los parámetros de CFC de cada registro. Las gráficas muestran la DE, la asimetría de la muestra y la entropía de la misma de cada uno de los 26 registros de 4.96 latidos recogidos en las 12 h que se muestran.

Las anomalías o datos interesantes son la DE baja (reducción de la variabilidad), la elevada asimetría de la muestra (deceleraciones transitorias) y su baja entropía (ambas). El objetivo es detectar registros anormales intermitentes sin recoger en exceso anomalías muy transitorias que podrían deberse a intervenciones inocuas, como la alimentación. Nuestra pauta consiste en resumir algunas de las determinaciones por sus extremos y otras por la media. Emplear los valores extremos permite que el índice de CFC cambie rápidamente (2 o 3 registros anormales consecutivos tienen un efecto perceptible). Emplear los valores medios suaviza la respuesta.

Los puntos negros en las partes B, C y D de la figura 1 son los valores de los percentiles 10 de la DE (punto X) y la entropía de la muestra (punto Z), y la media de

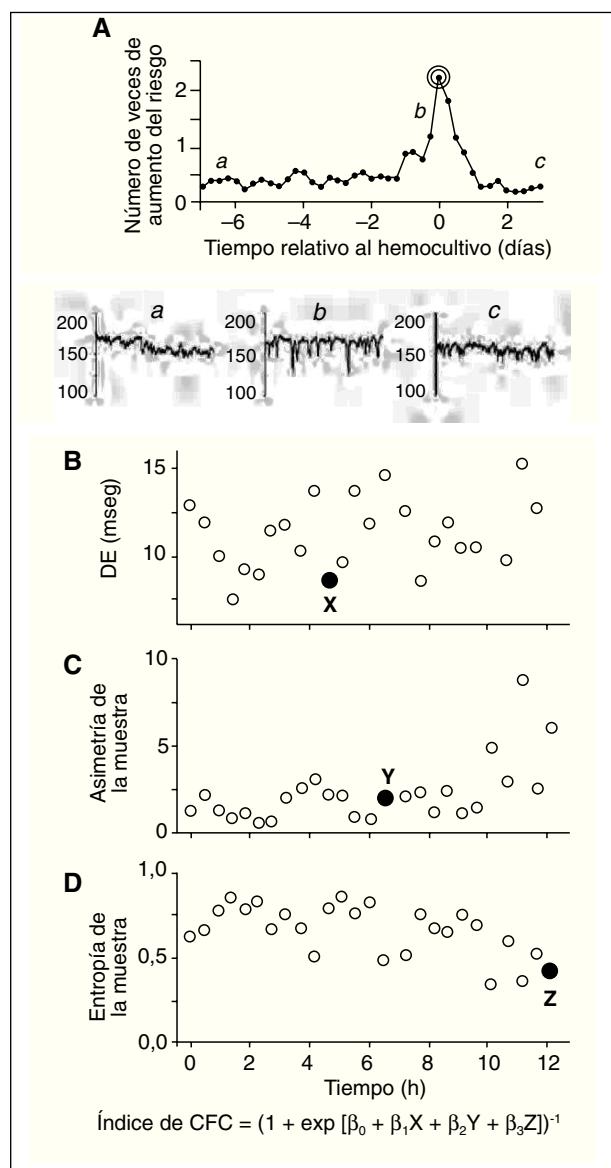


Fig. 1. Cálculo del índice de CFC. A) Evolución de un recién nacido que presentó una sepsis por *Serratia marcescens* a los 37 días de vida. La exploración física y las pruebas de laboratorio (8.000 leucocitos/ $\mu$ l; razón I:T 0,02; 257.000 plaquetas/ $\mu$ l) fueron normales. Esta parte muestra la evolución en el tiempo del índice de CFC a intervalos de 6 h. El eje de abscisas son los días y 0 es el momento del hemocultivo positivo. El eje de ordenadas es el número de aumento de veces del riesgo de la enfermedad clínica inminente calculado a partir del índice de CFC. Las gráficas inferiores, señaladas con a, b y c, muestran registros de 10 min de la frecuencia cardíaca.

B-D) Evolución en el tiempo de los parámetros de CFC durante las 12 h anteriores al diagnóstico de sepsis. Los puntos blancos son valores individuales de CFC de 26 registros de 4.096 latidos, y los puntos negros se emplean en la expresión del índice de CFC que se ofrece al final. B) DE ("X" es el valor del percentil 10). C) Asimetría de la muestra ("Y" es el valor medio). D) Entropía de la muestra ("Z" es el valor del percentil 10). El índice de CFC se calcula mediante una expresión derivada de la regresión logística multivariante, que proporciona valores de los coeficientes beta. Las CFC calculadas para este registro de 12 h predijeron un riesgo más de 2 veces superior de enfermedad inminente y aparecen como los puntos negros en la parte A. DE: desviación estándar.

la asimetría de la muestra (punto Y). La expresión por debajo de las gráficas muestra cómo pesan estos valores y se combinan para producir el índice de CFC. Los pesos, expresados como los coeficientes beta, y su significación estadística se determinan mediante análisis de regresión<sup>12</sup>. El índice de CFC para el período de 12 h fue más de 2 veces superior que el promedio, lo que indica un aumento del riesgo de más de 2 veces.

#### El índice de CFC predice la sepsis y la infección del tracto urinario en los recién nacidos de la UCIN

Examinamos la relación de las determinaciones de CFC con la incidencia de episodios adversos durante los 7 días siguientes. Para cada determinación de CFC, los recién nacidos se asignaron a los grupos con riesgo alto, intermedio y bajo. En la figura 2 A se muestra la incidencia acumulada de efectos adversos en función del tiempo. La separación de los límites de coincidencia indica diferencias significativas entre los grupos de riesgo ( $p < 0,001$ ). En la figura 2 B se muestra el riesgo de sucesos en relación con el riesgo promedio. Los recién nacidos con determinaciones dentro del grupo de bajo riesgo presentaron una tasa de riesgo inferior al promedio, mientras que los situados en los grupos de riesgo intermedio y alto tuvieron tasas cercanas al promedio. El riesgo relativo de un suceso adverso fue prácticamente 3 veces superior al promedio en el grupo de alto riesgo durante las primeras 24 h y permaneció más de 2 veces superior durante una semana. En comparación con el grupo de bajo riesgo, el de alto riesgo tuvo un aumento de 5-6 veces del riesgo de presentar un suceso en las 24 h siguientes y de 3-4 veces durante una semana.

El análisis de los recién nacidos con PNMB mostró resultados similares. El problema de la sepsis es especialmente grave en estos recién nacidos y han sido el centro de interés del NICHD Neonatal Research Network<sup>17,19</sup>, por lo que describimos la información adicional de las pruebas de laboratorio y sobre el rendimiento del modelo predictivo sólo en este grupo. Se encontraron resultados similares para la población global.

#### Combinación del índice de CFC y las pruebas de laboratorio para predecir los efectos adversos en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer

Las pruebas de laboratorio relevantes para la infección son las herramientas actuales de diagnóstico de la sepsis neonatal y de la ITU, y nosotros investigamos cómo la monitorización de CFC podría añadir información a la población de recién nacidos con PNMB. En éstos, después de una semana de vida en la UVA, en el 82% de los registros de 6 h no tuvo un resultado de CFC alto o un resultado de laboratorio anormal, el 15% tuvo un resultado de CFC alto o un resultado de laboratorio anormal y el 3% tuvo ambas cosas. En la figura 2 C se muestra que los resultados de CFC y de las pruebas de laboratorio influyen en las tasas de incidencia de un resultado adverso durante los 7 días siguientes. Por ejemplo, el grupo con un valor de CFC elevado y una prueba de laboratorio anormal tuvo una incidencia del 11% de resultados adversos al tercer día en comparación con el 2,0% en el grupo con un valor de CFC normal y sin alteración en las pruebas de laboratorio.

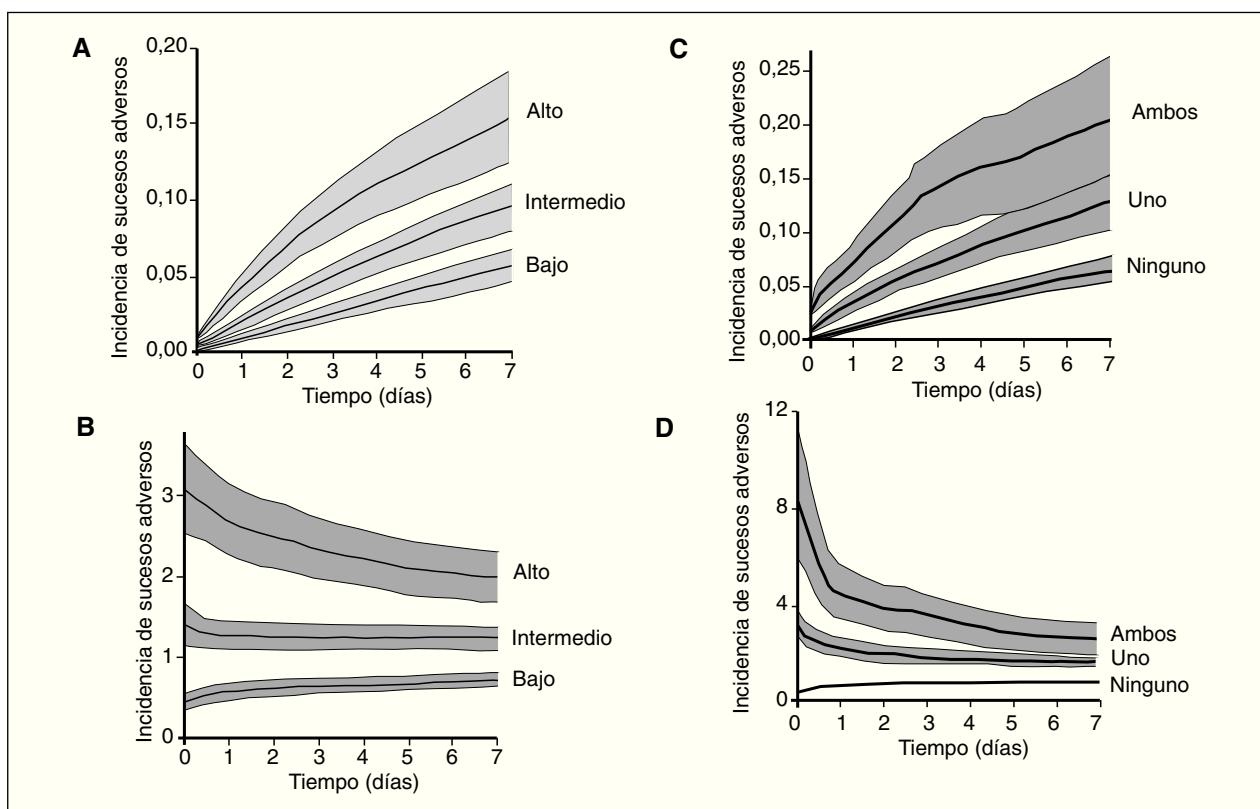


Fig. 2. Las determinaciones de las CFC estratifican el riesgo de sucesos adversos en la UCIN. A y B) Alto, intermedio y bajo indican el grado de riesgo definido por el índice CFC. C y D) Ambos, uno o ninguno se refieren a las CFC de alto riesgo y las pruebas de laboratorio anormales, solos o en combinación. Las áreas sombreadas no superpuestas, con intervalos de confianza del 95% determinados por las líneas, indican diferencias estadísticamente significativas.

A) Incidencia acumulada de sepsis, ITU y muerte en 1.022 recién nacidos en las UCIN de la UVA y la WFU, según los resultados de monitorización de las CFC como riesgo alto, intermedio y bajo. B) Riesgo relativo de efectos adversos en 1.022 recién nacidos en 2 UCIN estratificadas por grupos de CFC. C) Incidencia acumulada de sepsis, ITU y muerte en 320 recién nacidos de peso al nacimiento muy bajo (PNMB) en la UCIN de la UVA, según el hallazgo de determinación de CFC elevada, resultado de laboratorio anormal o ambos. D) Riesgo relativo de efectos adversos en 320 recién nacidos con PNMB en la UCIN de la UVA, según el hallazgo de determinación de CFC elevada, un resultado de laboratorio anormal, o ambos.

En la figura 2 D se indica el riesgo relativo de un valor alto de CFC con una prueba de laboratorio anormal en comparación con un valor de CFC elevado sin una prueba de laboratorio anormal. Hubo un aumento de 6-7 veces el riesgo durante el primer día y se mantuvo en 3 veces al cabo de una semana.

#### Evaluación global del modelo predictivo

En la figura 3 se comparan los aumentos previstos y observados del riesgo de un efecto adverso mediante un modelo predictivo generado con todos los datos de los 1.022 recién nacidos. Los grupos con riesgo intermedio y alto se muestran como cuadros sombreados rodeados por los IC del 95%. Hay un buen acuerdo entre los aumentos previstos y observados del riesgo, así como un súbito incremento del riesgo previsto y observado de un suceso en el grupo de alto riesgo.

#### DISCUSIÓN

El número y la tasa de supervivencia de los recién nacidos prematuros está aumentando<sup>20</sup>. La tasa de sepsis

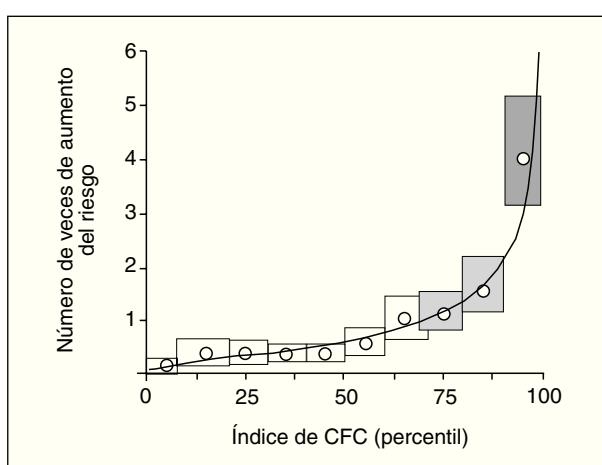


Fig. 3. Tasas previstas y observadas de sepsis neonatal, ITU y muerte. La línea continua es el resultado del modelo de regresión logística multivariante predictivo. Los puntos son las tasas de sucesos medidas y la zona sombreada representa los límites del intervalo de confianza del 95%. La zona sombreada en gris más claro representa la zona de riesgo intermedio, y la zona sombreada de gris más intenso corresponde a la zona de alto riesgo.

no disminuye y sigue siendo la principal causa de muerte en las UCIN después de la primera semana de vida<sup>20</sup>. En un estudio amplio, el NICHD Neonatal Research Network encontró un aumento de 2,5 veces de la mortalidad y un aumento de más del 30% de la estancia hospitalaria en el 21% de los niños con PNMB (< 1.500 g) con sepsis demostrada por cultivo<sup>17</sup>. Estos hallazgos y otros previos similares<sup>21</sup> les llevaron a concluir que se “necesitan urgentemente” estrategias para reducir la incidencia y la gravedad de la sepsis neonatal. Una de estas estrategias podría ser una monitorización no invasiva continua de marcadores fisiológicos optimizados para detectar signos precoces de enfermedad.

Evaluamos la monitorización continua de las CFC en 2 UCIN mediante un algoritmo validado previamente para detectar la variabilidad reducida y las desaceleraciones transitorias. Nuestros hallazgos más relevantes fueron: *a)* el riesgo relativo de un efecto adverso de sepsis, ITU o muerte es varias veces superior en el grupo de altos riesgo en comparación con el grupo de bajo riesgo, y *b)* la monitorización de CFC añade información a las pruebas de laboratorio anormales.

La monitorización de CFC en las UCIN se diferencia de otras formas de monitorización de la FC, como la monitorización fetal. El índice de CFC es cuantitativo y se basa en la aparición de episodios de enfermedad observados en una amplia muestra de población. Es una medida continua de valoración del riesgo que se presenta como el número de veces de aumento de la probabilidad de un suceso. Muchas infecciones tienen un inicio subagudo, y los cambios de CFC se producen horas o días antes de la aparición de síntomas graves<sup>11,12</sup>. Se asume generalmente que la intervención (antibióticos) es más eficaz cuando se inicia pronto.

La monitorización de CFC parece cumplir los estándares metodológicos definidos por Feinstein et al<sup>22</sup> para valora nuevas pruebas. Debería haber un espectro satisfactorio de la población (todos los ingresos en la UCIN), análisis de subgrupos (recién nacidos con PNMB), sin sesgo de estudio o revisión (clínicos que desconocen los resultados durante el desarrollo del modelo y su validación), IC (para el aumento del número de veces del riesgo), resultados indeterminados manejados correctamente (sin resultados indeterminados) y reproducibilidad de la prueba (rendimiento consistente de los modelos predictivos con resultados y tiempos de ventana diversos, todos generados en una UCIN y validados en otra).

La monitorización de CFC también cumple las recomendaciones más recientes y específicas propuestas para la evaluación de nuevas pruebas de cribado<sup>23,24</sup>. Incluyen la capacidad para estandarizar (análisis automatizado de la FC con un monitor de cabecera), la independencia de los factores de riesgo establecidos (añade información al peso al nacer, la edad gestacional y los días de vida)<sup>11,12</sup>, la asociación con objetivos clínicos (sepsis, ITU y muerte), las normas poblacionales (éste y un trabajo previo)<sup>11,12</sup>, la capacidad para mejorar la predicción sobre los factores de riesgo tradicionales (añade información a las pruebas de laboratorio, el peso al nacer, la edad gestacional y los días de vida) y la generalización a los grupos poblacionales (emplea los datos disponibles de monitorización del ECG; no se precisa un nuevo contacto con el paciente).

En la figura 2 A y C se muestra la exactitud predictiva de la monitorización de CFC. Si se considera que una única determinación de CFC de alto riesgo es una prueba “positiva” de una inminente sepsis probada, ITU o muerte en la semana próxima, el valor predictivo positivo es del 15%. Aumenta hasta el 20% si también hay una prueba de laboratorio anormal. Si se considera que una única determinación de CFC de alto riesgo es una prueba “negativa”, el valor predictivo negativo es del 95%. Los problemas de esta perspectiva son bien conocidos. En primer lugar, se pierde información cuando se emplean umbrales (¿qué ocurriría si los resultados del hemograma y la glucosa plasmática se limitaran a ser “positivo” o “negativo”?). En segundo lugar, los valores predictivos positivos son bajos para sucesos infrecuentes, como sepsis neonatal y muerte<sup>5</sup>. Las pruebas de laboratorio de sepsis suelen realizarse en pacientes sintomáticos, por lo que tienen una mayor probabilidad previa a la prueba que estos recién nacidos, en quienes ésta fue continua. Finalmente, el objetivo de la monitorización de CFC es identificar a los recién nacidos con un riesgo aumentado, de forma que los médicos puedan evaluarlos, y no establecer un diagnóstico definitivo.

Hay limitaciones para la monitorización de CFC. Otras enfermedades distintas de sepsis e ITU pueden dar lugar a aumento de las cifras de citocinas y, por tanto, según nuestra opinión<sup>10</sup>, a valores anormales de CFC. Hemos observado casos de índice de CFC aumentado en los que no se sospechaba ni se había documentado la presencia de sepsis o ITU. Por el contrario, hubo otros nuevos diagnósticos significativos, como la insuficiencia respiratoria aguda, las reagudizaciones de enfermedad pulmonar crónica, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante. Los valores de CFC son casi siempre anormales inmediatamente después de la cirugía. Sin duda, hay otras enfermedades que pueden causar valores de CFC anormales que no se deben a una infección. Inevitablemente, habrá registros anormales de CFC que quedarán sin explicar. A veces reaparecen y se escalonan y, en ocasiones, la enfermedad clínica se declara por sí misma, como hemos demostrado previamente<sup>12</sup>. Además, encontramos que los recién nacidos con una enfermedad respiratoria crónica grave, por ejemplo, tienen un índice de CFC persistentemente elevado en ausencia de deterioros agudos. Mientras que los valores de CFC anormales pueden no ser específicos de sepsis e ITU, éstas siguen siendo causas frecuentes de resultados anormales de la monitorización, en las que el diagnóstico y el tratamiento precoces son especialmente útiles.

Concluimos que el índice CFC proporciona una útil información clínica sobre la estratificación del riesgo en la UCIN. Además, añade información a los valores anormales de las pruebas de laboratorio habituales relevantes para la sepsis neonatal. Tiene la ventaja de ser no invasivo y continuo, al contrario que las pruebas de laboratorio actuales, que son intermitentes y requieren obtener una muestra de sangre. La monitorización continua de CFC puede alertar al personal médico antes de la aparición de una enfermedad clínica clara en la UCIN. De forma más general, la monitorización de procesos fisiológicos regulados mediante marcadores fisiológicos como las CFC puede ser sustancial en el diagnóstico precoz de muchas enfermedades subagudas potencialmente fatales.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado por NIGMS-64640; American Heart Association, Mid-Atlantic Affiliate; Children's Medical Center Research Fundation, University of Virginia; Virginia's Center for Innovative Technology; and Medical Predictive Science Corporation, Charlottesville, VA.

## Declaración de conflictos de intereses

La Medical Predictive Science Corporation of Charlottesville, VA, tiene una licencia para comercializar la tecnología relacionada con la monitorización de las características de la frecuencia cardíaca de los recién nacidos, y ha recibido financiación parcial para este estudio. Los Dres. Griffin y Moorman tienen una participación en esta empresa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar GJ. The neonatal "sepsis work-up": personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics*. 1999;103:360-73.
2. Polin RA. The "ins and outs" of neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2003;143:3-4.
3. Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:511-6.
4. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:879-87.
5. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991;18:361-81.
6. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:381-5.
7. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129:275-8.
8. Neal PR, Kleiman MB, Reynolds JK, et al. Volume of blood submitted for culture from neonates. *J Clin Microbiol*. 1986;24:353-6.
9. Pierce JR, Merenstein GB, Stocker JT. Immediate postmortem cultures in an intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis*. 1984;3:510-3.
10. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*. 2001;107:97-104.
11. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA, et al. Abnormal heart rate characteristics are associated with neonatal mortality. *Pediatr Res*. 2004;55:782-8.
12. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA, et al. Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res*. 2003;53:920-6.
13. Kovatchev BP, Farhy LS, Cao H, et al. Sample asymmetry analysis of heart rate characteristics with application to neonatal sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Res*. 2003;54:892-8.
14. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H2039H-49H.
15. Lake DE, Richman JS, Griffin MP, Moorman JR. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol*. 2002;283:789R-97R.
16. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Hn TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-40.
17. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.
18. Feng Z, McLellan D, Grizzle J. A comparison of statistical methods for clustered data analysis with Gaussian error. *Stat Med*. 1996;15:1793-806.
19. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003;27:293-301.
20. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD Neonatal Research Network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003;27:281-7.
21. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129:63-71.
22. Feinstein AR, Reid MC, Lachs MS. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA*. 1995;274:645-51.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
24. Mosca L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002;347:1615-7.