

Características de la frecuencia cardíaca en la sepsis neonatal: una prueba prometedora, pero todavía prematura

Son numerosos los informes de distintas mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y su asociación con la sepsis en los neonatos, los niños y los adultos¹⁻⁸. Todos ellos comparten la carencia de especificidad entre los sujetos, aunque la sensibilidad en ellos a los cambios dinámicos ha sido muy elevada.

En este número de *PEDIATRICS*, Griffin et al informan de un grupo específico de mediciones (o medidas) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, denominado índice de características de la frecuencia cardíaca (CFC), y su asociación con la sepsis demostrada por cultivos en los neonatos⁹.

La base de su investigación es la escasa sensibilidad y especificidad diagnóstica de la actual evaluación clínica y de laboratorio en un recién nacido con sospecha de sepsis. La práctica neonatal actual incluye la meticulosa exploración en busca de hallazgos físicos asociados con la sepsis, como la inestabilidad de la temperatura, la taquicardia, la apnea, la prolongación del tiempo de relleno capilar, la hipotensión, la disminución de la diuresis, o una combinación de ellos. Las pruebas confirmadoras de laboratorio consisten en un significativo aumento o disminución del recuento leucocitario, la presencia de neutrófilos inmaduros, la acidosis metabólica (disminución del pH, el bicarbonato o ambos o aumento del lactato), la trombocitopenia, la coagulopatía o la evidencia de disfunción renal o hepática. Desde luego, el patrón de referencia es el cultivo positivo de sangre, líquido cefalorraquídeo u orina, pero sus resultados son inaceptablemente lentos (con una frecuencia de 24-48 h o más) y tienen una gran tasa de falsos negativos. Este punto fue confirmado hace poco por la NICHD Neonatal Research Network, al observar que muchos de los signos físicos y las pruebas de laboratorio actualmente utilizados son inespecíficos y no predicen con exactitud la presencia de sepsis¹⁰. Griffin et al señalan, correctamente, que la escasa exactitud diagnóstica es atribuible, con gran probabilidad, a la complejidad y la variabilidad de la respuesta del huésped a la infección, habitualmente denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)^{11,12}.

La hipótesis de los autores fue que el índice CFC añade información a las pruebas convencionales de laboratorio para diagnosticar la sepsis neonatal. Para comprobar esta hipótesis estos investigadores recogieron prospectivamente, durante un período de 4 años, los datos de la frecuencia cardíaca de 678 recién nacidos consecutivos que permanecieron durante más de 7 días en una sola unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). A su vez, midieron el índice CFC y observaron

149 episodios de sepsis con hemocultivo positivo, de los que dispusieron de datos para el análisis en 137. Utilizaron un modelo de regresión logística multivariable ajustado a las mediciones repetidas para analizar la relación entre el índice CFC y las pruebas de laboratorio (cociente entre leucocitos inmaduros y totales [I:T], recuento leucocitario, glucosa, recuento de plaquetas, HCO_3 , pCO_2 y pH). Desgraciadamente, los autores no incluyeron los síntomas físicos asociados con el SRIS o la sepsis. Informaron que el índice CFC (disponible en el 92% de las ocasiones) estaba significativamente asociado con la sepsis (área ROC, 0,73; $p < 0,001$). El cociente I:T, el recuento de leucocitos y de plaquetas (disponible en el 4-8% de las ocasiones), la glucemia y el pH (disponible en el 28 y el 38% de las ocasiones, respectivamente) también se asociaron con la sepsis (área ROC, 0,75; $p < 0,001$). Pero el principal hallazgo de este estudio fue que el índice CFC y los valores de laboratorio aportaron información independiente entre sí e incrementaron el área ROC a 0,82 ($p < 0,01$) en un modelo de predicción que utilizó todas las variables significativas.

Vale la pena considerar una serie de puntos significativos de este estudio. El personal médico que cuida a los neonatos debe acordar las definiciones clínica y de laboratorio del espectro de sepsis (infección, sepsis, sepsis grave, shock séptico y disfunción multiorgánica). Una reciente conferencia pediátrica de consenso propuso estas definiciones para la población pediátrica¹². Sin embargo, los grupos de edad de este trabajo sólo incluyeron a los neonatos a término y no se evaluaron los recién nacidos prematuros¹². En un futuro próximo se deberá abordar la definición del espectro de sepsis para todos los neonatos, pretérmino y a término, de forma similar al objetivo principal de las definiciones de la sepsis pediátrica, que consistía en ofrecer a los clínicos y a los investigadores una base uniforme para estudiar y diagnosticar la sepsis grave en los niños.

La aplicación de un modelo de variabilidad de la frecuencia cardíaca, aplicado específicamente en la fase subclínica de la sepsis neonatal, que los autores denominan índice CFC, es un concepto interesante, basado en el trabajo anterior del equipo de investigación^{6,13-15}. No obstante, suscita una cierta preocupación el hecho de que el índice CFC (consistente en la desviación estándar de la frecuencia cardíaca, la asimetría y la entropía de la muestra) se muestre insensible al aplicarlo a una población mayor, más heterogénea. Por ejemplo, las medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, respecto a las de una persona sana, suelen estar disminuidas en la enfermedad y la lesión¹⁶. Por tanto, la distinción entre

SRIS, sepsis, enterocolitis necrosante o hemorragia intraventricular en un neonato en particular puede ser difícil, si no imposible. Está claro que se deben realizar nuevos ensayos aleatorizados, prospectivos, multicéntricos, de mayor tamaño, para abordar la cuestión de la sensibilidad y la especificidad del índice CFC.

Los autores señalan que el índice CFC puede utilizarse como prueba de cribado de la sepsis neonatal⁹. Este estudio no deja claro si la prueba puede ser utilizada como cribado o de diagnóstico, de forma aislada o en combinación con otros síntomas y pruebas (p. ej., determinaciones de laboratorio y hallazgos de la exploración física) y, lo que es más importante, si el pequeño aumento del área ROC (0,07) conseguido al añadir el índice CFC al estudio estándar es clínicamente relevante para mejorar la capacidad de cribado o de diagnóstico de la sepsis neonatal. Los futuros estudios deberán abordar este tema e incorporar los hallazgos de la exploración física al modelo de regresión logística multivariable.

Sin embargo, está claro que el índice CFC, o alguna otra medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, de forma aislada o combinada con otros signos clínicos y pruebas de laboratorio, puede mejorar nuestra capacidad de detección y diagnóstico del SRIS y la sepsis neonatal. Pese a la utilidad de biomarcadores como el aumento de la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva, el exceso de base, la interleucina 6, la procalcitonina o algún otro marcador todavía no descubierto¹², el índice CFC tiene la ventaja de su disponibilidad inmediata (mediante la monitorización continua del electrocardiograma), y que su procedimiento es incruento y, probablemente, barato. Se debe felicitar a Griffin et al por su investigación en esta importante área y alentarles a proseguir sus esfuerzos para mejorar nuestra capacidad diagnóstica de la sepsis neonatal.

BRAHM GOLDSTEIN, MD, FCCM
Division of Pediatric Critical Care. Doernbecher Children's
Hospital. Oregon Health & Science University.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med*. 2002;9:661-70.
2. Ellenby MS, McNames J, Lai S, McDonald BA, Krieger D, Scabassi RJ, et al. Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock. *Shock*. 2001;16:274-7.
3. Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Autonomic Res*. 1993;3:5-13.
4. Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, et al. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med*. 1996;24:1117-24.
5. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29:1380-5.
6. Kovatchev BP, Farhy LS, Cao H, Griffin MP, Lake DE, Moorman JR. Sample asymmetry analysis of heart rate characteristics with application to neonatal sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Res*. 2003;54:892-8.
7. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bontancourt S, et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care*. 2003;18:156-63.
8. Towell D, Sonnenthal K, Kimberly B, Lai S, Goldstein B. Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:2051-7.
9. Griffin PM, Lake D, Moorman JR. Heart rate characteristics and laboratory tests in neonatal sepsis. *Pediatrics*. En prensa 2005.
10. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:593-8.
11. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101:1481-3.
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
13. 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.
14. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA, Harrell FE Jr, Lake DE, Moorman JR. Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res*. 2003;53:920-6.
15. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA, Harrell FE Jr, Lake DE, Moorman JR. Abnormal heart rate characteristics are associated with neonatal mortality. *Pediatr Res*. 2004;55:782-8.
16. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*. 1990;262:42-9.