



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Utilidad de los parámetros hematológicos y la proteína C reactiva en neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del “Honadomani San Bartolomé”  
enero – diciembre 2007**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

**AUTOR**

**Manuel Eduardo Munaico Abanto**

LIMA – PERÚ  
2010

## **Resumen**

### **Antecedentes:**

La sepsis neonatal es una enfermedad prevalente y severa en neonatos que requiere un diagnóstico rápido y certero para brindarle un tratamiento adecuado.

### **Objetivo:**

Evaluar parámetros hematológicos y la proteína C reactiva(PCR) para establecer el diagnóstico de sepsis

### **Métodos:**

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 80 neonatos con diagnóstico de sospecha de sepsis. Los parámetros estudiados fueron conteo de leucocitos, índice I/T, índice A/S, conteo de plaquetas y valores de PCR

### **Resultados**

No se encontró diferencia significativa entre los valores de conteo total de leucocitos, los neutrófilos inmaduros, el conteo de plaquetas, el índice I/T, el índice A/S y glicemia sólo el valor de la PCR demostró ser estadísticamente significativo con un  $p < 0,009$ . Un valor de PCR elevado mayor de 8 tuvo una sensibilidad de 0,47 y una especificidad ,0,75 con un VPP 0,37 y un VPN de 0,82.;

### **Conclusión**

Dentro de las pruebas estudiadas la PCR podría ser utilizada para el diagnóstico de sepsis neonatal.

## INTRODUCCION

La sepsis neonatal definida por “The International Sepsis Definition Conference (ISDC)” (2001) como “un síndrome clínico caracterizado por la presencia de infección y una respuesta inflamatoria sistémica <sup>(1-2)</sup> continua siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad durante el primer mes de vida. <sup>(2-8)</sup>

En una revisión hecha recientemente de 32 estudios sugieren que la infección podría ser responsable del 8 % al 80% de todas las muertes neonatales y al menos del 42% de muertes en la primera semana de vida. <sup>(9)</sup> Se ha descrito una incidencia que varía de 0,22 a 2,66 /1000 recién nacidos en diferentes países y siendo más frecuente en países en desarrollo. <sup>(4-10)</sup> Las tasas de sepsis neonatal son tan altas como 170/1000 nacimientos vivos (diagnóstico clínico) y 5.5/1000 nacimientos vivos (confirmados con cultivo positivo) <sup>(9)</sup>

La sepsis en neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es un problema global y contribuye ampliamente a la morbilidad y mortalidad neonatal <sup>(12-14)</sup>, su incidencia se estima entre 2% a 40%. <sup>(12-17)</sup>

Su diagnóstico y como excluirlo es uno de los primeros imperativos en la práctica neonatal. El aislamiento de la bacterias de un fluido corporal es el método estándar y el más específico para diagnosticar sepsis, pero éste solo se reporta en alrededor del 32,3%. Sin embargo, a pesar de la importancia de hacer un diagnóstico rápido, práctico y confiable aún no existen scores o pruebas de laboratorio que reúnan estas características.

En los últimos años se ha estudiado diferentes pautas diagnósticas desde signos clínicos a marcadores de respuesta inflamatoria como parámetros hematológicos, procalcitonina, fibronectina, haptoglobina, lactoferrina, neopterinina, orosomucoide y citocinas. Muchos de estos marcadores muestran significativos incrementos en infantes infectados pero muy pocos se utilizan rutinariamente, debido a diversos factores como: la cantidad de sangre para la muestra, demora de resultados o falta de disponibilidad práctica.

Muchos esfuerzos han sido realizados para el uso de parámetros hematológicos para incrementar el diagnóstico de sepsis.

Rodwell y col evaluaron el rol de hallazgos hematológicos como test de screening para sepsis neonatal, encontrando que la presencia de 3 scores hematológicos fue de 96% de sensibilidad y 78% de especificidad. <sup>(19)</sup>

El otro grupo de pruebas son los reactantes de fase aguda. En la mayoría de reportes publicados, valores superiores para PCR durante el periodo neonatal han sido obtenidos de pacientes sintomáticos no infectados.

Gutteberg y col determinaron por inmunodifusión radial concentraciones de PCR, obteniendo el percentil 97.5 mayores de límites del PCR alrededor del 5 mg/L. Forest y col establecieron como normal un valor menor de 10 mg/L.

Es aceptado que un valor mayor de 10 mg/L es un indicador de sepsis neonatal. Su sensibilidad y especificidad se encuentra entre los rangos son 43 a 90% y 70–78% respectivamente, para sepsis temprana. La especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) del PCR fue de 93% a 100% en la sepsis tardía.

Philip y Mills han previamente reportado el uso de de una simple vía de sepsis clínica que usando dos medidas de PCR y conteo de leucocitos sanguíneo.<sup>(20)</sup> Madan y col corroboran estos hallazgos concluyendo que el uso de esta metodología podría disminuir el tratamiento innecesario de neonatos con antibióticos.<sup>(21)</sup>

Por otro lado, Otollini y col observo que el uso de la PCR y de conteo de leucocitos no pudo predecir sepsis en niños asintomáticos.<sup>(22)</sup>

Malik y col realizaron una revisión sistemática de 37 estudios donde evaluaron la exactitud de los test de laboratorios para el diagnostico de infecciones bacterianas en neonatos. La prueba más común evaluada fue la Interleucina 6 ( Il-6). De ellos un estudio evaluó el PCR con un Odds Ratio de 1.9 (0.81-2.38)<sup>(23)</sup>

Son pocos trabajos los que evalúan las pruebas diagnosticas en sepsis tardía. Ciccon y col analizaron la PCR y la Il-6 su combiancion tuvo un Valor predictivo negativo (VPN) y sensibilidad de casi el 100% alas 24 horas de evolución.<sup>(23)</sup>

A pesar de la abundante literatura investigando este importante tópico son pocos los estudios realizados en el país, por lo que la investigación en este campo aun deja brechas entre el conocimiento y la práctica diaria. Por esta razón se hace necesario

encontrar una prueba o pruebas diagnósticas con adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, que permitan identificar al neonato infectado, y poderle dar un manejo adecuado y de calidad. Asimismo, diferenciarlo de aquellos que no están infectados.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la utilidad de los parámetros hematológicos y la Proteína C Reactiva en Neonatos hospitalizados en la Unidad de cuidados Intensivos del “HONADOMANI San Bartolomé” en el período comprendido de Enero a Diciembre del año 2007.

## **METODOLOGIA**

### **3.1. Tipo de Estudio:**

El tipo de investigación realizada fue descriptiva, transversal, retrospectivo

### **3.2 Población**

La población del estudio fueron todos los neonatos nacidos en el HoNaDoMaNi San Bartolomé durante el período de Enero a diciembre del año 2007 que ingresaron a la UCI neonatal con sospecha de sepsis durante los primeros 28 días de vida. Los que no cumplieron estos criterios o su historia clínica estuviera incompleta no ingresaron al estudio.

Sepsis neonatal se definió de acuerdo con los criterios de “The International Sepsis Definition Conference (ISDC)” : signos clínicos de infección, hemocultivo positivo a germen patógeno y evidencia de su origen

Se revisó 252 historias clínicas, 80 de las cuales cumplieron los criterios ya mencionados. Se recolectó la información de los pacientes sobre filiación, datos epidemiológicos tanto del paciente como maternos en un cuestionario estructurado.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 15.0 (SPSS Inc, 2001, EE.UU.) En la parte analítica, dado que ni el valor de leucocitos ni la PCR se

ajustaron a la distribución normal, se emplearon pruebas no paramétricas. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de cada prueba se tomó como referencia los puntos de corte de Rodwell y col. (Tabla 1)

**Tabla 1. Parametros hematológicos y puntos de corte en neonatos**

Parametros Hematológicos	Puntos de corte en neonatos menores de 3 días
Conteo de leucocitos	$\leq 5 / \geq 25$
Conteo de neutrófilos	$< 7.8 / \geq 14.5$
Neutrófilos Inmaduros	$< 0,5 / > 14,5$
Índice I/T	$> 0,16$
Índice A/S	$> 0,30$
Número de plaquetas	$\leq 150\ 000$

Además se realizó una curva ROC para estimar la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte de todas las pruebas.



## RESULTADOS

De los 242 neonatos que ingresaron a la UCI neonatal en el año 2007; 80 cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión para ingresar al presente estudio.

Dentro de los antecedentes de importancia de nuestra población, el 14% tuvo madres adolescentes y el 19% tuvo madres mayores de 35 años. Por otro lado, el 36% tuvo antecedente de madre con diagnóstico de corioamnionitis.

La vía de término del embarazo fue por cesárea en un 81%. El 61% tuvo algún grado de depresión y un 25% tuvo de depresión severa. El 82% fue prematuro y alrededor de una tercera parte (36,3%) fue menor de 32 semanas de edad gestacional.

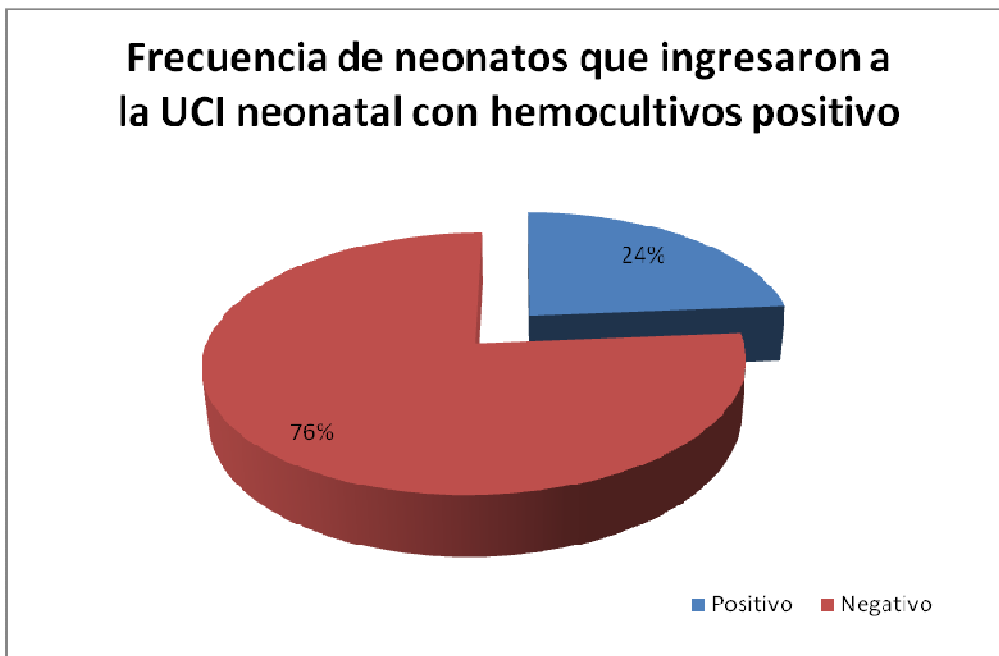
El 60 % fue de sexo masculino. El promedio de su peso fue de  $1.775 \pm 0,78$ . La media de la edad de ingreso al servicio fue de  $0.7 \pm 2.07$  días. Las características de los neonatos se encuentran detalladas en la tabla 2.

De los 80 neonatos, el 24 % tuvo hemocultivo positivo. Fig1. Todos ellos recibieron antibióticos

**Tabla 2. Características y antecedentes de los neonatos que ingresaron a la UCI neonatal con diagnóstico de sepsis.**

<b>Características</b>	<b>N de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sexo</b>		
F	32	40%
M	48	60%
<b>Prematuridad</b>	66	82%
<b>Edad materna</b>		
Menor de 18	11	14%
18 a 35	50	63%
Mayor de 35	15	19%
<b>Parto</b>		
Vaginal	15	19%
Cesarea	65	81%
<b>Preeclampsia</b>	20	25%
<b>Corioamnionitis</b>	29	36%
<b>Depresion</b>		
Normal	31	38%
Moderada	29	36%
Severa	20	25%

**Fig. 1. Frecuencia de neonatos que ingresaron a la UCI neonatal con hemocultivo positivo.**



El promedio de leucocitos sanguíneos fue de  $14\ 043 \pm 7\ 914$ , de neutrófilos abastados fue de  $1\ 172 \pm 1\ 593$ . Las plaquetas  $194\ 136 \pm 67\ 816$ . El promedio valor de PCR fue de  $10.4 \pm 33.86$  y el de glicemia fue  $97.2 \pm 44.72$

La tabla 3 muestra la media ( $\pm$  SD) y el rango de los parámetros hematológicos en neonatos con sospecha de infección y en neonatos con sepsis confirmada con hemocultivo positivo. Al comparar los valores de las medias, sólo el valor de la PCR demostró ser estadísticamente significativo con un  $p < 0,009$ . No se encontró diferencia significativa entre los valores de conteo total de leucocitos, los neutrófilos inmaduros (abastados), el conteo de plaquetas, el índice I/T, el índice A/S y glicemia

Los resultados de los exámenes de laboratorio asociados con sepsis y su comparación con los valores recomendados por Rodwell y col se muestran en la tabla 3.

El índice A/S tuvo una sensibilidad de 0,36 y una especificidad de 0,74, con un VPP de 0,30 y un VPN de 0,78.

Un valor de PCR elevado mayor de 8 tuvo una sensibilidad de 0,47 y una especificidad de 0,75 con un VPP 0,37 y un VPN de 0,82; mientras si el punto de corte era 10 la sensibilidad disminuye a 0,36 pero la especificidad aumenta a 0,86. Los valores de las pruebas restantes tuvieron una baja sensibilidad y una alta especificidad.

Cuando se aplicó la curva ROC para los valores de las pruebas estudiadas, ninguna de las pruebas estudiadas tiene capacidad discriminatoria para el diagnóstico de sepsis neonatal. (Fig 2. y tabla 5)

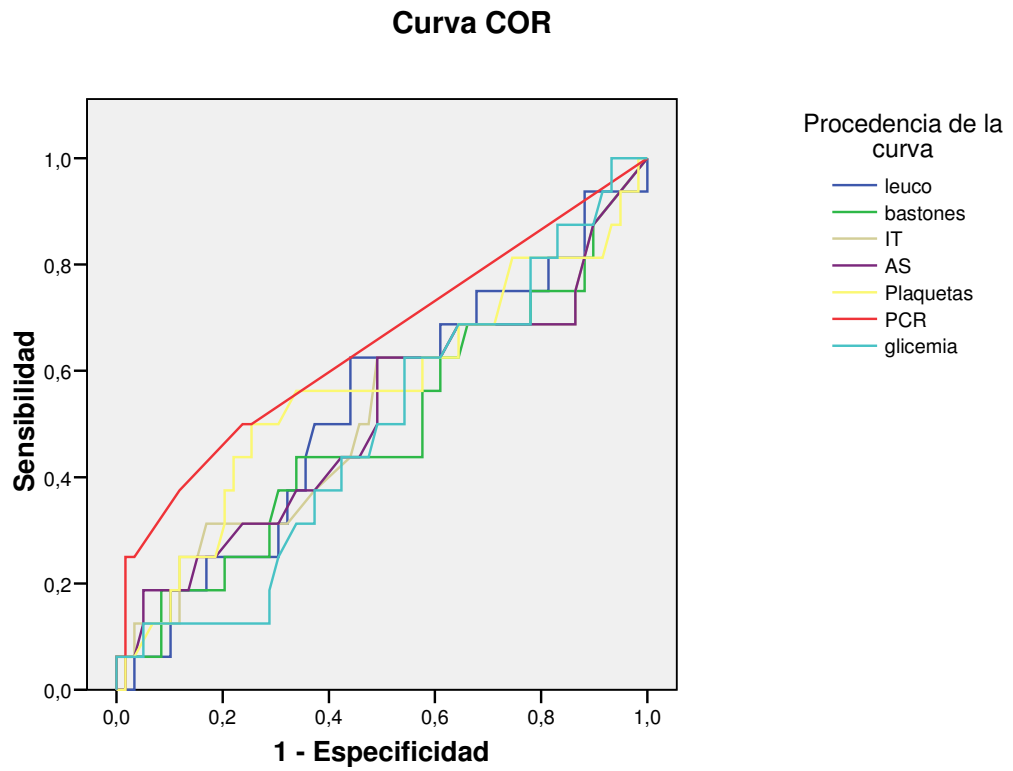
**Tabla 3. Resultados de las pruebas de laboratorio en neonatos con diagnóstico de sepsis con hemocultivo (+) y hemocultivo (-)**

<b>PRUEBAS</b>	<b>Total X ± DS</b>	<b>Cultivo (+)</b>	<b>Cultivo (-)</b>	<b>P</b>
<b>Leucocitos</b>	14 043 ± 7 914	15 089 ± 8812	13 717 ± 7 662	0,513
<b>Abastionados</b>	1 172 ± 1 593	1 484 ± 2 138	1 172 ± 1 593	0.332
<b>Índice I/T</b>	0,12 ± 0,13	0,15 ± 0,19	0,11 ± 0,11	0.240
<b>Índice A/S</b>	0,14 ± 0,20	0,17 ± 0,22	0,13 ± 0,20	0.469
<b>Plaquetas</b>	194 136 ± 67 816	201 117 ± 77 635	192 158 ± 65357	0.634
<b>Glicemia</b>	97,26 ± 44,72	104.05 ± 54.34	95,14 ± 41,57	0,452
<b>PCR</b>	10,45 ± 33,86	28,44 ± 61,34	5,14 ± 17,21	0,009

**Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de las pruebas de laboratorio asociadas a sepsis**

<b>PRUEBA</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Leucocitos &gt; 25 000</b>	0,15	0,88	0,30	0,77
<b>Leucocitos &gt; 20 000</b>	0,21	0,88	0,36	0,78
<b>Abastionados &gt; 1500</b>	0,21	0,78	0,23	0,76
<b>I/T &gt; 0.3</b>	0,10	0,91	0,25	0,76
<b>I/T &gt; 0.2</b>	0,26	0,88	0,41	0,79
<b>Índice A/S</b>	0,36	0,73	0,30	0,78
<b>Plaquetas</b>	0,18	0,75	0,16	0,74
<b>Hiperglicemia</b>	0,26	0,70	0,21	0,75
<b>PCR &gt; 8 mg/dl</b>	0,47	0,75	0,37	0,82
<b>PCR &gt; 10 mg/dl</b>	0,36	0,86	0,21	0,81

**Gráfico 2. Curva ROC de las pruebas realizadas para el diagnóstico de sepsis en neonatos de la UCI neonatal del HoNaDoMaNi San Bartolomé.**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



**Tabla 5. Área bajo la Curva ROC de las pruebas realizadas para el diagnóstico de sepsis en neonatos de la UCI neonatal del HoNaDoMaNi San Bartolomé.**

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. a	Sig. Asintótica. b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Limite superior
<b>Leucocitos</b>	0.531	0.084	0.703	0.367	0.695
<b>Bastones</b>	0.489	0.087	0.897	0.319	0.660
<b>Índice I/T</b>	0.515	0.089	0.851	0.340	0.690
<b>Índice A/C</b>	0.513	0.089	0.877	0.338	0.687
<b>Plaquetas</b>	0.561	0.090	0.453	0.386	0.737
<b>PCR</b>	0.651	0.086	0.064	0.484	0.819
<b>Glicemia</b>	0.489	0.080	0.892	0.332	0.646

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

## DISCUSION

La mortalidad neonatal esta ampliamente reconocida como un importante reto de la salud publica que tenemos que enfrentar en la actualidad. Tres condiciones: infección, asfixia y consecuencias de la prematuridad son responsables de las 4 millones de muerte neonatales por año que ocurren a nivel mundial. La sepsis neonatal es responsable de al menos un tercio de estas muertes. (1-9)

La identificación y tratamiento oportuno de la sepsis, por lo general, es insatisfactoria y en muchos casos difícil de establecer.<sup>(26)</sup> La carencia de signos clínicos adecuados ni de pruebas de laboratorio confiable ha convertido a la búsqueda de pruebas diagnósticas con alta sensibilidad y VPN en un reto de la neonatología.

El estándar de oro para el diagnóstico sigue siendo el hemocultivo positivo. En nuestro estudio el 24% tuvo sepsis comprobada bacteriológicamente que concuerda con lo encontrado por otros autores.

El conteo de leucocitos se utiliza en casi todos los laboratorios. En nuestro estudio encontramos que los valores de leucocitos entre el grupo con hemocultivo positivo y el grupo con hemocultivo negativo no tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,513$ ) Además tuvo una baja sensibilidad: 0,15 para leucocitos mayores de 25 0000 y 0,21 para leucocitos mayores de 20 0000. Aunque tiene una alta especificidad 0,88, con un VPP 0,78. Cuando se aplico la curva ROC se corroboró tiene poca utilidad para discernir entre pacientes infectados y no infectados.

A pesar de su uso tan extendido su utilidad como prueba de cribaje para sepsis aún es controversial. Existen resultados contradictorios como el de Spector y col que observaron una sensibilidad de 86% y Manucha y col encontró una sensibilidad de 56%. Chandna de 17 y Liu y col 29% y col La mayoría de autores concuerda con que no es un buen parámetro para evaluar la sepsis. Nuestros hallazgos son similares a los hallados por Chandna y col (17%), y Liu y col (29%). Muñoz y col realizó en 1995 un pequeño estudio con neonatos de la UCI neonatal de Hospital Edgardo rebagliati Martins, dando un conteo de leucocitos mayor de 10 000 una sensibilidad de 63% y especificidad de 82%,

Como es conocido, en respuesta a la infección, existe una mayor producción de neutrófilos, por lo que son liberados al torrente sanguíneo las formas inmaduras. Se encontró que los neutrófilos abastados no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p=0,332$ ) así como una baja sensibilidad y especificidad utilizando un punto de corte de bastones mayor de 1 500.

Desde los primeros estudios de Manroe y col, quienes describen que el valor del índice I/T no es estático, sino que existe considerable variabilidad interindividual, encontraron la utilidad de usar una relación I/T mayor de 0,1 tenía una sensibilidad de 54 % y especificidad de 78%.

Nuestro estudio encontró que los valores de los índices I/T son muy poco sensibles pero altamente específicos (un  $I/T > 0,3$  le corresponde una sensibilidad de 0,1 y una

especificidad 0,91; mientras para un I/T > 0,2 le corresponde una sensibilidad de 0,26 y una especificidad de 0,88) No hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon las medias de los neonatos con hemocultivo positivo y hemocultivo negativo ( $p=0,240$ )

Jackson y col reportaron el uso del I/T fue el parámetro que tuvo mayor sensibilidad en determinar pacientes con infección neonatal de inicio temprano, en pacientes con antecedentes de madres con corioamnionitis. Al ser un valor que tiene una variabilidad con el tiempo e interindividual aún no hay un punto de corte exacto que se pueda usar para todo los neonatos.

La plaquetopenia (Sensibilidad: 0,18 Especificidad: 0,75) y la hiperglicemia (Sensibilidad: 0,26 Especificidad: 0,70) tuvieron una baja sensibilidad y especificidad en nuestro grupo de pacientes.

El otro grupo de pruebas son los reactantes de fase aguda. Gutteberg y col quien determino por inmunodifusión radial concentraciones de PCR, obteniendo el percentil 97,5 mayores de límites del PCR alrededor del 5 mg/L. Es aceptado que un valor mayor de 10 mg/L es un indicador de sepsis neonatal. Su sensibilidad y especificidad se encuentra entre los rangos son 43 a 90% y 70–78% respectivamente, para sepsis temprana. En nuestro estudio el valor de PCR mayor de 8 tuvo una sensibilidad de 0,47 y una especificidad de 0,75 y un valor mayor de 10 tuvo una sensibilidad de 0,36 y especificidad de 0,86. Cuando se comparó las medias entre los grupos de hemocultivo positivo y negativo hubo una diferencia estadísticamente significativa

$p=0,009$ . Y si bien en la curva ROC , el área bajo la curva no es estadísticamente significativo ( $ABC = 0,651$ , está en el límite de tener alguna significancia) en el gráfico se ve que la curva de la PCR es la que mas se desvía a la izquierda comparativamente con las demás pruebas.

Al igual que como la mayoría de parámetros de laboratorio hay contradicciones en los resultados. Por ejemplo, Otollini y col observo que el uso de la PCR y de conteo de leucocitos no pudo a predecir sepsis en niños asintomáticos. <sup>(25)</sup> Malik y col realizaron una revisión sistematica de 37 estudios donde evaluaron la exactitud de los test de laboratorios para el diagnostico de infecciones bacterianas en neonatos. La prueba más común evaluada fueron los valores Il '6. De ellos un estudio evaluó el PCR con un OR de 1.9 (0.81-2.38) <sup>(26)</sup>

Kallman y col reporta que la combinación de PCR mayor de 10 pg/mL más Il-6 mayor de 18 pg/mL tuvo una sensibilidad de 89%, especificidad 73%, PPV 70% y un VPN 90% fue la mejor prueba para el diagnostico a las 0 horas de sospecha. Y el PCR tuvo una sensibilidad de 78% y especificidad 94% fue la mejor prueba alas 24h. <sup>(24)</sup>

## CONCLUSIONES

- La sepsis es una importante causa de morbilidad y mortalidad en la edad neonatal.
- La tasa de hemocultivos positivos en nuestra población fue de 24%.
- El conteo de leucocitos, índice A/S, conteo de plaquetas, glicemia tienen una sensibilidad y una especificidad baja.
- El índice I/T tiene una alta especificidad por lo que nos podría ayudar en el diagnóstico de sepsis, conjuntamente con otras pruebas.
- De los parámetros laboratoriales evaluados, la PCR tuvo una sensibilidad y especificidad que nos podría ayudar en nuestra práctica diaria para el apoyo diagnóstico de sepsis.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Chiesa C, Panero A, Osborn J, Simonetti A. Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clinical Chemistry* 2004; 50(8): 279-287.
2. Ng P C. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229–F235.
3. Gerdes J. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 51 (2004) 939– 959.
4. Short M. Guide to a systematic physical assessment in the infant with suspected infection and/or sepsis. *Advances in Neonatal Care* 2004;4(3):141-153.
5. McGuire W, Clerihew L, Fowlie P Infection in the preterm infant. *BMJ* 2004;329: 1277-1280.
6. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, wansambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220–F224
7. Escobar G. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6[Suppl.]:S138 –S145
8. Levy MM, Mitchell P, Marshall JC, et al: 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256.
9. Thaver D, Zaidi A. Burden of Neonatal Infections in Developing Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:S3-S9
10. Anjos da Silva L, Giotto L, Queirós F, Vila C, Lucena R. Prevalence of Newborn Bacterial Meningitis and Sepsis During the Pregnancy Period for

- Public Health Care System Participants in Salvador, Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007;11(2):272-276.
11. Perotti E, Cazales C, Martell M. Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía. *Rev Med Uruguay* 2005; 21: 314-320.
  12. Polin R, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2003; 4 (3): 81-89.
  13. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates:clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med.*2003;31:60–68
  14. Escobar GJ. Effect of the Systemic Inflammatory Response on Biochemical Markers of Neonatal Bacterial Infection: A Fresh Look at Old Confounders *Clinical Chemistry* 2003; 49 ( 1):21-22.
  15. López-Sastre J, Fernández-Colomer B. Sepsis en el recién nacido. *An Pediatr Contin* 2005;3(1):18-27.
  16. Bartels D, Schwab F, Geffers C, Poets C, Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight, 1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F449–F453.
  17. Jiang J, Chiu N, Huang F, Kao H, Hsu C, Hung H, Chang J, Peng C. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infecct.* 2004; 37:301-306.
  18. Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998;18:112-5.
  19. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988; 112:761–767



20. Philip AGS, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics*. 2000;106(1).
21. Madan A, Adams M, Philip A. Frequency and Timing of Symptoms in Infants Screened for Sepsis: Effectiveness of a Sepsis-Screening Pathway. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42; 11.
22. Ottolini M, Lundgren K, Mirkinson L, Cason S, Ottolini M. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:430–4
23. Malik A, Hui Ch, Pennie R, 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;157:511-516
24. Laborada G, Rego M, Jair J, Giulano M, Stav J, Ballabh P, Krauss A y col. Diagnostic value of cytokines and C reactive protein in the first 24 h of neonatal sepsis. *American Journal of Perinatology*. 2003; 20 (8): 491 – 501
25. Ng PC, Cheng SH, Chui RM, Fok , Wong LM , Wong W, Wong RP, Cheung KL. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F221–F227
26. Qazi S, Stoll B. Neonatal Sepsis. A Major Global Public Health Challenge. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28(1): S1-S2
27. Manucha V, Rubia U, Sikka M, Farid M, Madan N. Utility of hematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J. Pediatr Child Health* 2002;38:459-464.

