

Medicina de precisión para el diagnóstico de sepsis neonatal: Revisión sistemática y metaanálisis

Precision medicine for the diagnosis of neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis

Sergio Iván Agudelo Pérez^{1,2}, Carlos Molina Castaño² y Laura Quintero³

¹Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Cundinamarca, Colombia.

²Universidad CES, Medellín, Colombia.

³Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Cundinamarca, Colombia.

Conflictos de Interés: ninguno.

Financiamiento: no hubo.

Recibido: 13 de noviembre de 2020 / Aceptado: 12 de agosto de 2021

Resumen

Antecedentes: Los biomarcadores actuales para el diagnóstico de sepsis neonatal tienen una exactitud limitada. El desarrollo de la medicina de precisión basada en tecnologías ómicas ofrece una oportunidad para mejorar el diagnóstico de la sepsis neonatal. **Objetivos:** Evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas basadas en tecnologías ómicas (metabolómica, proteómica y genómica/transcriptómica) para el diagnóstico de sepsis neonatal. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática en bases de datos electrónicas. Se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos que evaluaran las pruebas basadas en tecnologías ómicas en neonatos comparado con el cultivo para el diagnóstico de sepsis neonatal. Dos revisores independientes realizaron la evaluación de la calidad de los estudios y la extracción de los datos. Para el metaanálisis se realizó un modelo de efectos aleatorios y se planeó una evaluación de la heterogeneidad a través de un análisis de subgrupos por prueba ómica, edad gestacional y tiempo de establecimiento de la sepsis. **Resultados:** Se observa expresión diferencial del genoma, proteoma y metaboloma entre los neonatos con y sin sepsis, identificando diferentes biomarcadores. El metaanálisis mostró una medida de resumen combinada para la sensibilidad de 0,88 (IC 95% 0,72-0,96), especificidad de 0,76 (IC 95% 0,62-0,85). **Conclusión:** Las pruebas basadas en ómicas tienen una alta sensibilidad, siendo las de mejor rendimiento las basadas en genómica/transcriptómica. Los estudios tienen alta heterogeneidad.

Palabras clave: recién nacidos; sepsis neonatal; genómica; proteómica; metabolómica; hemocultivo.

Abstract

Background: Current biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis have limited accuracy. The development of precision medicine based on omic's technologies offer an opportunity to improve the diagnosis of neonatal sepsis. **Aim:** To evaluate the sensitivity and specificity of tests based on omic technologies (metabolomics, proteomics and genomics) for the diagnosis of neonatal sepsis. **Methods:** A systematic review was carried out in electronic databases. Observational studies and clinical trials evaluating tests based on omic technologies in neonates compared to culture for the diagnosis of neonatal sepsis were included. For the meta-analysis, a random effects model and an evaluation of heterogeneity were proposed through a subgroup analysis by omic test, gestational age and time of establishment of sepsis. **Results:** Differential expression of the genome, proteome and metabolome is observed between neonates with and without sepsis, identifying different biomarkers. The meta-analysis showed a pooled summary measure for sensitivity of 0.88 (95% CI 0.72, 0.96), specificity of 0.76 (95% CI 0.62, 0.85). **Conclusion:** Omics-based tests have a high sensitivity, with the best performing ones being those based on genomics / transcriptomics. The studies have high heterogeneity.

Keywords: newborn; infant; neonatal sepsis; genomics; proteomics; metabolomics; blood culture.

Correspondencia a:

Sergio Iván Agudelo Pérez

sergio.agudelo1@unisabana.edu.co

Introducción

La sepsis neonatal es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el neonato, con un millón de muertes al año, de las cuales 50% ocurre en los primeros siete días de vida¹. Se define como una condición sistémica causada por una infección bacteriana, micótica o viral, asociada a cambios hemodinámicos, con el aislamiento de los microorganismos patógenos en algún líquido corporal estéril como sangre y/o líquido cefalorraquídeo².

Las manifestaciones clínicas no son constantes ni específicas, e incluso, la presentación asintomática de un recién nacido, no descarta la sepsis en un escenario de alto riesgo³. El patrón de referencia aceptado actualmente para el diagnóstico es el aislamiento microbiano en sangre o líquidos corporales estériles⁴; sin embargo, muestra varios problemas como el tiempo en obtener el resultado del(os) cultivo(s) y las altas tasas de falsos negativos y falsos positivos⁵.

De ello ha derivado el esfuerzo para identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico de sepsis neonatal, que tengan la capacidad de identificar al neonato que requiere tratamiento de forma oportuna, mejorando el desenlace y evitando su exposición innecesaria a antimicrobianos^{5,6}. Los más utilizados son reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina, mostrando diferente rendimiento como marcadores diagnóstico⁷. Situación similar es la observada con otros marcadores inflamatorios, interleucinas y marcadores celulares^{4,7}. En general, con las pruebas de laboratorio, ya sean solas o en combinación, se ha observado una baja sensibilidad y especificidad para la toma de decisión adecuada y oportuna en el tratamiento de la sepsis neonatal⁴.

Esta situación conlleva a una exposición innecesaria del recién nacido a antimicrobianos, lo que se asocia a un riesgo incrementado de enterocolitis necrosante, muerte e infección invasora por hongos, desarrollo de resistencia bacteriana y alteraciones al desarrollo de la microbiota intestinal^{8,9}.

Recientemente han existido avances en la llamada medicina de precisión, específicamente con el desarrollo de tecnologías “ómicas”, conocidas como *genómica*, *transcriptómica*, *proteómica* y *metabolómica*¹⁰. El desarrollo de esta tecnología puede ayudar a orientar la predisposición genética a la sepsis, alteración en la expresión de proteínas en sepsis y los metabolitos producidos como resultado de la sepsis, pudiendo también ser utilizados para el diagnóstico de infección bacteriana o fúngica¹⁰, lo que permite incrementar el soporte en el diagnóstico de la sepsis neonatal¹¹.

La fisiopatología de la sepsis neonatal incluye múltiples órganos y sistemas, dando luces en la necesidad de un enfoque en sistemas biológicos que capturen la interacción

compleja entre los sistemas biológicos durante la enfermedad; estas nuevas tecnologías tienen el potencial de ofrecer información o datos nuevos que pueden influir en las decisiones clínicas en los casos de sepsis neonatal¹¹.

El objetivo principal de este estudio fue:

- Determinar la exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad) de las tecnologías basadas en las ciencias ómicas (genómica, proteómica y/o metabolómica) que han utilizado datos y/o pruebas derivadas de esta tecnología como biomarcadores en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Objetivos secundarios fueron:

- Caracterizar la calidad de los estudios ingresados en la revisión sistemática y
- Explorar la heterogeneidad de los estudios.

Metodología

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Se realizó una búsqueda, entre el 1 y 31 de septiembre de 2020, en las bases de datos electrónicas: PubMed, LILACS, Scielo, Web of Science, SCOPUS, The Central Register of Controlled Trials y The Cochrane Neonatal Group. También se realizó una búsqueda manual en Google Académico y fuentes de literatura gris en www.opengrey.us. No se aplicó restricción de idioma ni fecha. Se incluyeron también artículos relevantes sobre el tema de los archivos personales de los investigadores que cumplieran los criterios de inclusión.

Fueron utilizados los términos MeSH: *neonatal sepsis*, *genomics*, *proteomics*, *metabolomics*, *blood culture*; y también los siguientes términos: *omics*, *genome-wide expression profile* y *microbial culture*. La siguiente estrategia de búsqueda se utilizó para PubMed y fue adaptada a las otras bases de datos: ((*neonatal sepsis*) AND ((((*genomics*) OR (*metabolomics*)) OR (*proteomics*)) OR (*omics*)) OR (*genome-wide expression profile*))) AND ((*blood culture*) OR (*microbial culture*)).

Población

Se incluyeron recién nacidos a término-RNAT (edad gestacional ≥ 37 semanas) y pretérmino-RNPT (edad gestacional ≤ 36 6/7 semanas), que hubieran ingresado al estudio para evaluación diagnóstica por sospecha clínica de sepsis neonatal (inestabilidad térmica, letargia, alteración de la alimentación, alteración de la succión, hipotonía, mala perfusión distal, dificultad respiratoria, acidosis metabólica)^{2,6} y/o por factores de riesgo perinatales para sepsis neonatal (madre con corioamnionitis, rotura prematura y/o prolongada de membranas ovulares, infección urinaria activa en la madre al momento del nacimiento etc.).

Sepsis neonatal

La sepsis neonatal se definió como el crecimiento de bacterias y/u hongos en un cultivo de sangre, líquido cefalorraquídeo, orina u otro sitio normalmente estéril.

Pruebas con tecnología “ómicas” (prueba índice)

Las pruebas basadas en tecnologías ómicas se definieron como los datos, análisis y medición de la expresión y/o huellas en sangre, tejidos o líquidos corporales:

- Del fenotipo molecular a nivel del metabolismo y/o la expresión de un perfil metabólico que tuviera el objetivo de diagnosticar sepsis neonatal (metabolómica).
- Datos y/o análisis en la expresión o alteración en la expresión de proteínas utilizadas como biomarcador proteico para el diagnóstico de sepsis neonatal (proteómica).
- Datos y análisis de la expresión de marcadores genéticos de variación genómica en sepsis neonatal (genómica) y/o evaluación de la expresión de niveles de ARN para genes en células o tejidos específicos (transcriptómica) y que esta expresión identificada fuera utilizada para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Prueba de referencia

La prueba de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal fue el cultivo positivo para bacterias y/u hongos en sangre y/o sitio normalmente estéril (p. ej.: líquido cefalorraquídeo, orina).

Selección de los estudios

Los estudios identificados por la estrategia de búsqueda fueron tamizados por el título y resumen para evaluar su relevancia por dos investigadores (SAP y LQ), de forma independiente. Los identificados como relevantes se recuperaron en su totalidad para la evaluación completa y en profundidad de los criterios de inclusión. Los resultados fueron comparados por los investigadores y las discrepancias fueron evaluadas por un tercer evaluador (CMC) y se resolvieron en consenso entre los tres investigadores.

Se incluyeron los estudios que cumplieran los criterios de población, prueba índice y de referencia; adicionalmente, que fueran estudios observacionales tipo cohorte, corte transversal y casos y controles, así como ensayos clínicos que evaluaran la exactitud diagnóstica de las pruebas basadas en tecnologías ómicas comparadas con el cultivo de líquido estéril y que reportaran información para extraer los datos en términos de falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), verdaderos positivos (VP) y verdaderos negativos (VN).

Manejo y extracción de la información

Dos autores de forma independiente (SAP y LQ) extrajeron la información de los estudios incluyendo: autor, año de publicación, diseño del estudio, población,

tamaño de la muestra, prueba índice y de referencia, y el valor de verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos, en un instrumento en Microsoft Excel construido en consenso entre los investigadores. En el caso de los datos perdidos del estudio se contactó vía correo electrónico a los autores para obtener esta información. Con la información obtenida se calculó la exactitud en términos de sensibilidad y especificidad para las pruebas índices. La calidad metodológica de los estudios se evaluó con la lista de chequeo QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic-Accuracy Studies) de la Colaboración Cochrane.

Análisis estadísticos y síntesis de la información

Los resultados de la prueba índice y referencia clasificaron a los pacientes con resultados dicotómicos: sepsis y no sepsis. A partir de esta información, se construyeron tablas de 2 X 2 clasificando a los pacientes según los resultados de las pruebas índices en VP, FP, FN y VN. En una primera instancia, los análisis de sensibilidad y especificidad de cada estudio individual se realizaron en el software Review Manager 5.4 (RevMan 5.4) de la colaboración Cochrane, obteniendo el gráfico de bosque con intervalos de confianza (IC) del 95% y la curva de característica del receptor (ROC) para las pruebas índice agrupadas en proteómica, metabolómica y genómica. Posteriormente, para el cálculo de las medidas de resumen, en términos de sensibilidad y especificidad, con su IC 95% y la curva ROC, se utilizó un modelo de efectos aleatorios, en el software STATA 14 utilizando el paquete metandi y midas.

Se planeó evaluar la heterogeneidad entre los estudios por medio de análisis de subgrupos: el tipo de prueba índice (metabolómica, proteómica, genómica) y la edad gestacional (RNPT y RNAT), dado que la prevalencia de sepsis es diferente en ambos grupos. Y finalmente, se planeó también análisis por subgrupos para el momento de establecimiento de la sepsis: temprana o tardía ya que se consideró también una fuente importante de variación.

Resultados

Se identificaron 617 artículos, evaluando a profundidad 42 estudios e ingresando para la revisión sistemática nueve estudios y siete estudios para el metaanálisis (Figura 1). Las principales razones para la exclusión fueron criterios de población (diferente a neonatos), no estudios de pruebas diagnósticas y la prueba de referencia era diferente a cultivo (PCR, reactantes de fase aguda y/o marcadores celulares) y/o no aplicaban prueba de referencia.

Dentro de los estudios incluidos en la revisión sistemática, cuatro evaluaron pruebas de tecnologías basadas en un perfil de datos de metabolitos (metabolómica)¹²⁻¹⁵, dos

en un perfil de expresión de proteínas (proteómica)^{16,17} y tres en la expresión y/o modificación de genes (genómica/transcriptómica)¹⁸⁻²⁰. Se incluyó un total de 630 neonatos: 484 (76,8%) eran RNPT y 96 (15,2%) RNAT; 16 no especificaban la edad gestacional. En cuanto al momento de inicio de la sepsis, dos estudios incluyeron únicamente pacientes con sepsis temprana ($n = 196$)^{14,16}, cuatro con sepsis tardía ($n = 323$)^{12,13,17,20} y uno con pacientes de sepsis temprana y tardía ($n = 126$)¹⁵. Dos estudios restantes no especificaron la clasificación de sepsis según el momento de inicio^{18,19}. En la Tabla 1 se muestra el resumen de las características de los estudios incluidos.

Descripción de los estudios

La evaluación metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis se presenta en la Figura 2. En general, el riesgo de sesgo se observó bajo. El principal problema de sesgo en la evaluación de la calidad de los estudios estuvo en la selección de los pacientes y en el flujo de pacientes y cronograma. En el primer punto se debió principalmente al tipo de diseño metodológico del estudio^{12,15,17}. El riesgo de sesgo para la prueba índice fue bajo. En cuanto al flujo de pacientes y cronograma se encontró sesgo no claro, dado que no se informa acerca del cegamiento de la lectura de la prueba índice con relación a la de referencia, ni tampoco acerca del cegamiento del que interpreta los resultados.

Resaltamos el hecho de que como las tecnologías de ciencias ómicas en el diagnóstico de la sepsis en el neonato es un tema reciente en evolución, estos estudios ingresados se diseñaron en varias fases: una primera fase enfocada en la identificación del biomarcador y en el establecimiento de los valores de corte para la molécula y/o perfil propuesto, y otras posteriores de validación de los potenciales biomarcadores propuestos en la primera fase, en grupos de neonatos diferentes incluidos en la primera fase y con un control “sano”¹⁶⁻¹⁹.

Aunque se planeó desde el protocolo evaluar las fuentes de heterogeneidad a través de análisis por subgrupos en tecnología utilizada para la prueba ómica, la edad gestacional y el momento de establecimiento de la sepsis, no hubo suficiente información (artículos) para realizar las comparaciones en los subgrupos planteados. Es posible que dadas las características de las metodologías de las tecnologías utilizadas se tenga una amplia fuente de heterogeneidad en estas pruebas.

Estudios basados en datos de metabolómica

Las principales tecnologías utilizadas para el análisis y estudio del perfil de metabolitos que permiten identificar los posibles biomarcadores metabolómicos fueron la espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida y/o gases y la resonancia magnética.

Los estudios reportan como utilidad en la identificación del neonato séptico un perfil de metabolitos más que un

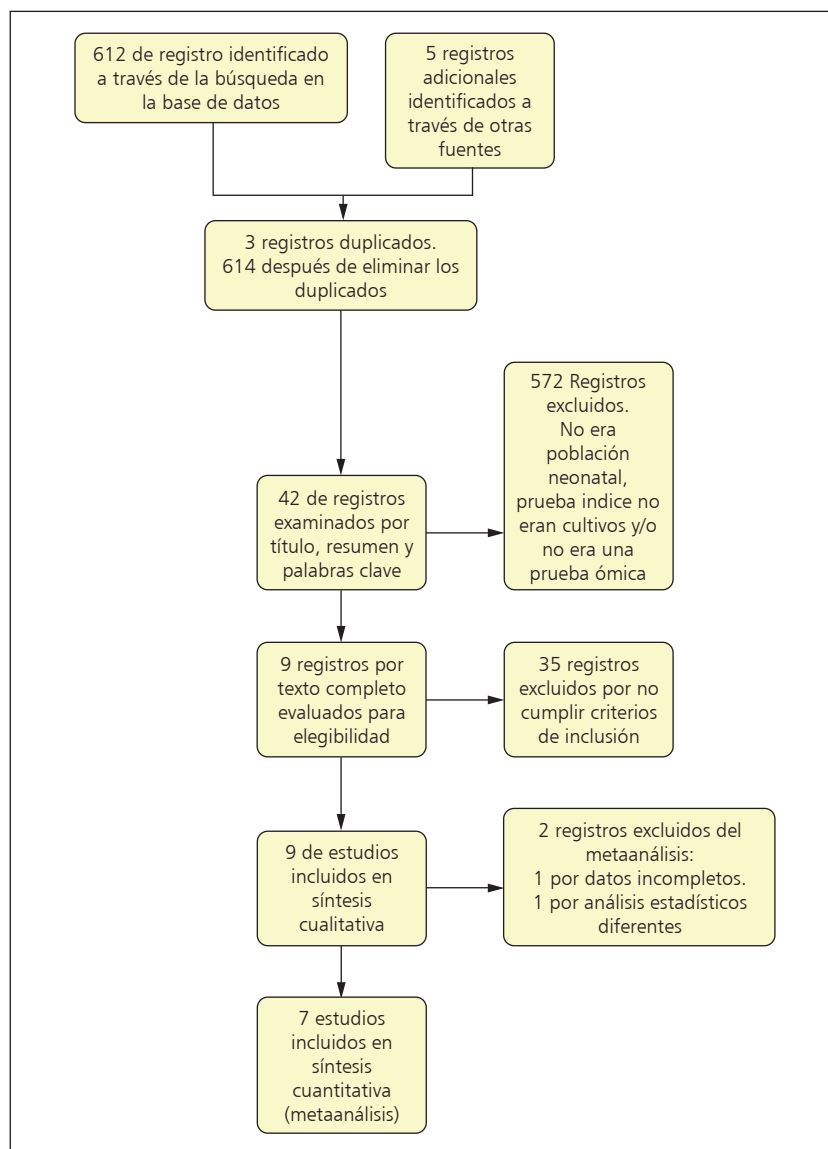


Figura 1. Diagrama de flujo.

dato y/o metabolito aislado; además, este perfil puede ser diferencial para el tipo de microorganismo (p. ej.: infección micótica y/o bacteriana). Es así como, el metabolito reportado como potencial biomarcador para sepsis neonatal por *Candida* spp en el grupo de neonatos de muy bajo peso al nacer es el β -D glucano sérico (BDG). Los investigadores proponen un punto de corte entre 80 y 99 pg/ml para obtener una exactitud diagnóstica adecuada, recomendando su uso como prueba para excluir los neonatos sin fungemia y evitar el uso de antifúngicos sin indicación^{12,13}. También se encontró como potencial biomarcador la glucoproteína alfa 1 ácida (a1AG), planteando como útil para el diagnóstico de sepsis neonatal dentro

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos

Estudio	Diseño del estudio	Participantes y muestras	Prueba índice
Estudios basados en datos metabolómicos			
Ramos y cols. 2017 ¹²	Estudio de casos-controles. Se incluyen neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer y sospecha clínica de sepsis o meningitis 72 h luego de nacer	n = 159 n = 9 con candidiasis y n = 150 con sospecha de sepsis 117 recién nacidos sanos como control	β -D glucano sérico Punto de corte de 80 pg/ml y 120 pg/ml
Shabaana y cols. 2017 ¹³	Estudio prospectivo Neonatos prematuros con alto riesgo de infección invasora por <i>Candida</i> spp y sepsis de origen tardío	n = 77 en 3 grupos: - No fungemia: cultivo con crecimiento de bacterias (n = 41) - Sospecha de fungemia: sin crecimiento en hemocultivo (n = 25) - Fungemia (crecimiento de <i>Candida</i> spp en hemocultivo (n = 11)	β -D glucano sérico Punto de corte 99 pg/ml
Ipek y cols. 2010 ¹⁴	Estudio prospectivo Neonatos pretérmino, con signos, síntomas y laboratorios sugestivos de sepsis tardía	Edad entre 2 - 26 días Sepsis confirmada (cultivo sangre positivo) n = 16 Sepsis clínica (clínica de sepsis y cultivo negativo) n = 34	Glucoproteína alfa 1 ácida (orosomucoide). Valor positivo mayor de 0,7 g/l
Fanos y cols. 2014 ¹⁵	Estudio multicéntrico de casos y controles en cuatro hospitales de alta complejidad	25 recién nacidos prematuros con sepsis temprana y tardía: n = 9 sepsis neonatal (n = 5 sepsis temprana y n = 4 tardía) n = 16 controles sanos	Perfil metabólico: lactato, glucosa, maltosa, ribitol, ácido ribónico, pseudouridina, ácido 2,3,4-trihidroxibutírico, ácido 2-cetoglucónico, ácido 3,4-dihidroxibutanoico, ácido 3,4,5-trihidroxipentanoico
Estudios basados en datos proteómicos			
Buhimschi y cols. 2011 ¹⁶	Estudio de cohorte prospectivo Neonatos prematuros	n = 180 y comparados con 19 recién nacidos sin factores de riesgo y sin sepsis	Proteoma en sangre de cordón (haptoglobina (Hp), proteína relacionada con la haptoglobina (HpRP), α -fetoproteína (AFP), proteína de unión a vitamina D (VDBP), apolipoproteína A4 (APOA4) apolipoproteína E (APOE) y apolipoproteína H (APOH))
Ng y cols. 2012 ¹⁷	Estudio prospectivo en tres fases: Primera fase: identificación proteómica de potenciales biomarcadores Segunda fase: estudio de casos y controles validación de biomarcadores Tercera fase: estudio prospectivo de cohorte de validación de ecuación diagnóstica ApoSAA score	Neonatos prematuros con sepsis tardía. Estudio de validación de ApoSAA score (SAA y Apo C2): n = 42 cultivo positivo n = 46 controles	ApoSAA score: apolipoproteína C 2 y amiloide A sérico Doble muestra al día 0 y 1 y valor de corte de 0,750
Estudios basados en datos genómicos / transcriptómica			
Cernada y cols. 2014 ¹⁸	Estudio observacional prospectivo de doble cohorte realizado en neonatos < 1.500 g de peso, con cultivos bacterianos positivos (sepsis) y controles (no sépticos) analizando el perfil de expresión genético	n = 36 n = 17 con sepsis bacteriana n = 19 controles no sépticos	Secuenciación de todo el genoma (28.000 transcripciones)
Smith y cols. 2014 ¹⁹	Estudio en tres fases de identificación de biomarcadores, validación y estudio de cohorte para el estudio de vías metabólicas e inmunes para el diagnóstico de sepsis neonatal	n = 16 sepsis n = 10 controles	Análisis transcripcional de todo el genoma mediante <i>microarrays</i> Identificaron 52 genes: "red-dual de 52 genes"
Wang y cols. 2015 ²⁰	Recién nacidos a término con sepsis neonatal tardía Evaluar microRNA en diagnóstico de sepsis y su asociación con el pronóstico del paciente	n = 46 sepsis n = 41 infección respiratoria / neumonía usados como controles	miR-15a, miR-16, miR-15b y miR-223

del grupo de neonatos con factores de riesgo perinatales y de laboratorio alterados, teniendo en cuenta que su rendimiento mejora con mediciones seriadas al observar elevación entre éstas en un periodo de 24 h y valores de corte de 0,7 gr/L¹⁴. Fanos y cols.¹⁵ evaluaron un perfil de biomarcadores metabólicos con la inclusión de lactato, glucosa, maltosa, ribitol, ácido ribónico, pseudouridina, ácido 2,3,4-trihidroxibutírico, ácido 2-cetoglucónico, ácido 3,4-dihidroxibutanoico, ácido 3,4,5-trihidroxipentanoico, considerando este perfil como una herramienta predictora para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Estudios basados en datos de proteómica

La tecnología utilizada en los estudios para la identificación y análisis del proteoma se basaron en la espectrometría de masas con desorción/ionización láser mejorada en la superficie y la espectrometría de masas acoplado a cromatografía de gases y/o líquida. Nuevamente, el perfil de expresión de proteínas entre los neonatos ingresado para evaluación de sepsis permite la identificación y diferenciación de un proteoma entre los neonatos sin sepsis y con sepsis confirmada con cultivo de sitio estéril.

Los estudios con fase inicial de descubrimiento de potencial biomarcador identificaron a las proteínas haptoglobina (Hp), la proteína relacionada con la haptoglobina (HpRP), la alfa-feto proteína (AFP), la proteína de unión a la vitamina D (VDBP), la apolipoproteína A4 (APOA4), la apolipoproteína E (APOE), la apolipoproteína H (APOH), proteínas amiloide A sérico (SAA), transtiretina y α -1B-glicoproteína, pro-apolipoproteína CII (Pro-apoC2) y β 2-microglobulina (B2MG)^{16,17}. Estas proteínas están en relación con funciones moleculares y procesos biológicos de transporte, inmunidad, defensa, proteasa y matriz extracelular¹⁶. Finalmente, en la fase de validación de prueba diagnóstica se propone que la Hp y HpRP en sangre de cordón en neonatos prematuros tiene el potencial de mejorar la selección de recién nacidos para un tratamiento rápido y específico al nacer, por su capacidad de diagnóstico de sepsis neonatal temprana¹⁶. Ng y cols.¹⁷, encuentran las concentraciones apoC2 en plasma y SAA como los dos biomarcadores más importantes, construyendo la “puntuación de ApoSAA”, para el diagnóstico de sepsis neonatal y/o ECN. Encuentran que, con un valor de corte de 0,099, todos los casos de sepsis clínica probable, sepsis comprobada y ECN se identificaron mediante la puntuación de ApoSAA. Igual forma, aumentaron la sensibilidad diagnóstica realizando muestras seriadas al día 0 y 1 con un valor de corte de 0,199.

Estudios de dato basados en genómica / transcriptómica

Las tecnologías utilizadas para evaluar la expresión génica fue el análisis de expresión de ARN por *microarrays* y secuenciación de nueva generación (NGS). Se observa

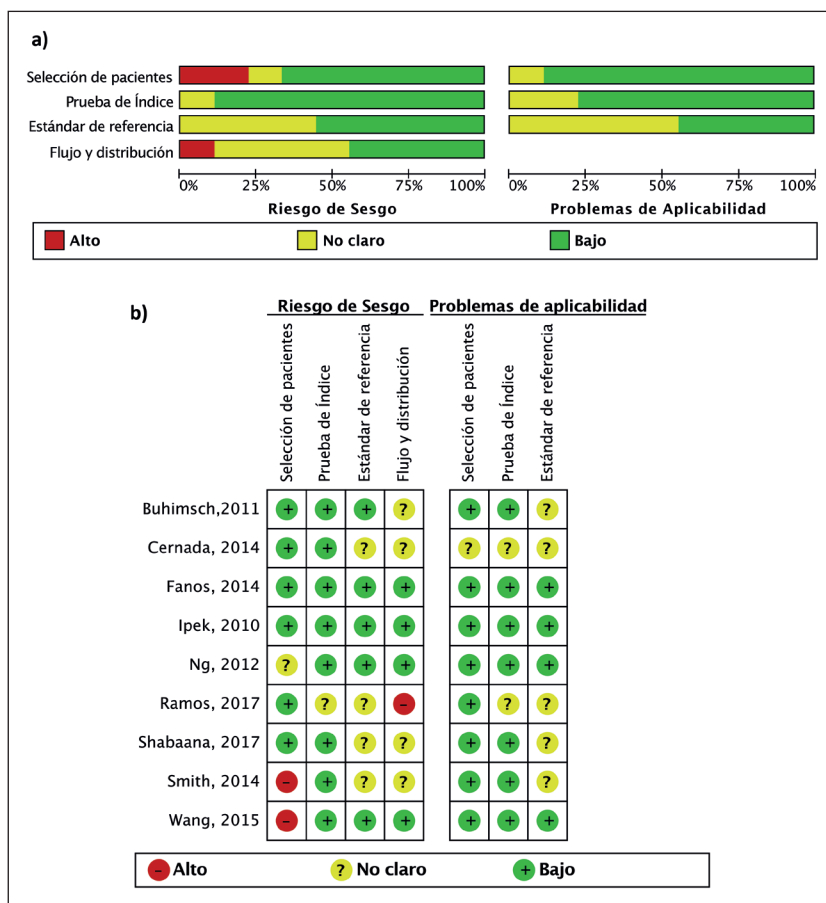


Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, utilizando lista de chequeo QUADAS-2. **a:** Gráfico de riesgo de sesgo y aplicabilidad: Juicio de los autores con relación a cada dominio y presentado como porcentaje en todos los estudios incluidos. **b:** Riesgo de sesgo y la aplicabilidad: juicio de los autores acerca de cada dominio para cada estudio.

que existe una expresión génica (genes sobre y subregulados) diferente entre los neonatos con y sin sepsis; incluso este patrón de expresión es diferente entre las sepsis por bacilos gramnegativos, cocáceas grampositivas y no sépticos (tres *clusters* de expresión)^{18,19}. Los procesos biológicos representativos en el patrón de expresión de los genes son la inmunidad innata y adaptativa, la respuesta inflamatoria, y la red global más representativa fue la del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y las vías metabólicas del metabolismo de ácidos grasos y carbohidratos^{18,19}. Los principales genes expresados desde la perspectiva biológica y estadística fueron: Matriz-metaloproteinas 8 (MMP8), CD177, ligando CD 40, proteína de unión potenciadora de CCAAT b (CEBPB) y FNT- α . De éstos, MMP8 y CD177 mostraron la mayor área bajo la curva (18). Así mismo, Smith y cols.¹⁹, proponen una red de expresión de 52 genes denominándola “Red Dual de 52 Genes”, asociado principalmente a inmunidad innata y adaptativa. En la fase de validación diagnóstica de esta

vía biológica y metabólica como biomarcador para sepsis neonatal encontraron que para el diagnóstico de sepsis neonatal tiene una especificidad y sensibilidad de 100%. Por otro lado, Wang y cols.²⁰, evaluaron el nivel de expresión de miR-15a y miR16 en neonatos con sepsis neonatal confirmada y su correlación con el pronóstico del paciente. Observaron una sobrerregulación alta de miR-15a y miR16 en los pacientes con sepsis comprobada, proponiendo los niveles como biomarcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal. Situación que comprobaron en el análisis de curva ROC donde observan que son potentes como huella en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Medidas de resumen

La estimación de las medidas de resumen de la aplicación de un perfil de datos basados en tecnologías ómicas para el diagnóstico de sepsis en el recién nacido para todos los estudios incluidos (datos genómicos/transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos) reportó una sensibilidad combinada de 0,88 (IC 95% 0,72-0,96) y especificidad combinada de 0,76 (IC 95% 0,62-0,85) para el diagnóstico de sepsis neonatal, y observa un área bajo la curva de 0,87 (IC 95% 0,84-0,90) (Figura 3). En el gráfico de bosque y curva ROC por subgrupo (Figura 4) se observa que, de forma individual, la mejor

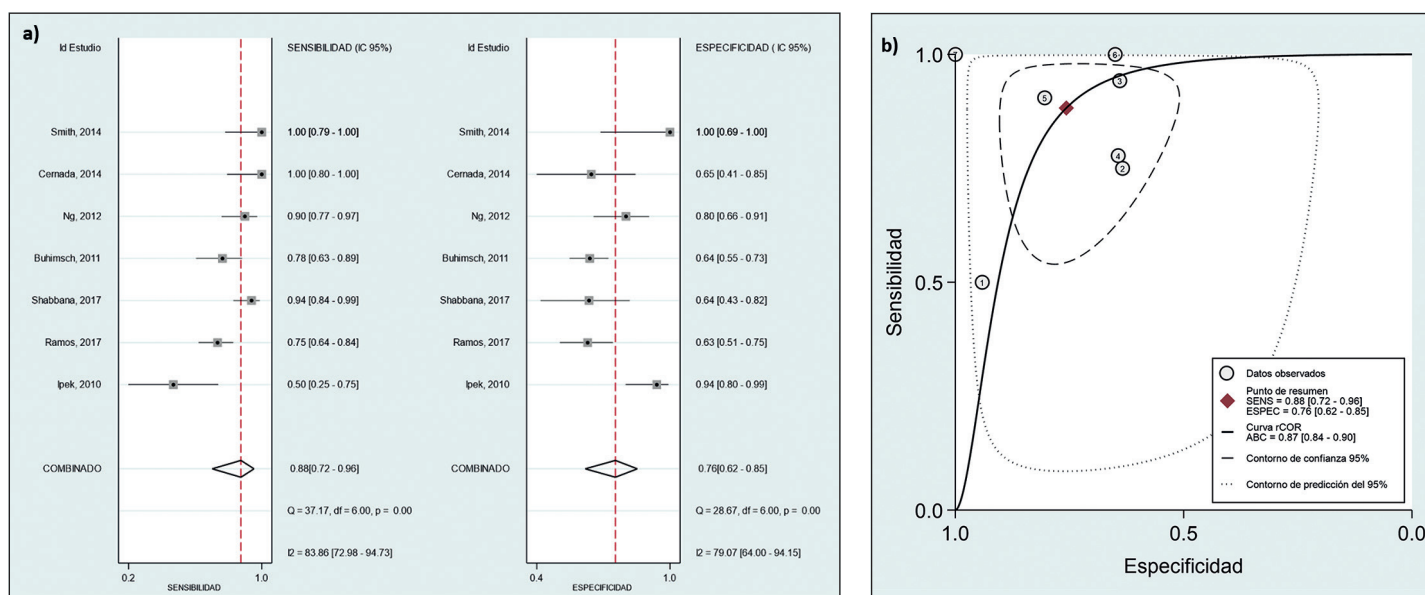


Figura 3. Medidas combinadas de la sensibilidad y especificidad. **a:** Diagrama de bosque emparejado. **b:** Resumen Gráfico COR (Característica Operativa del receptor) de la medicina de precisión. Cada estudio se representa con el número representado en el gráfico de bosque.

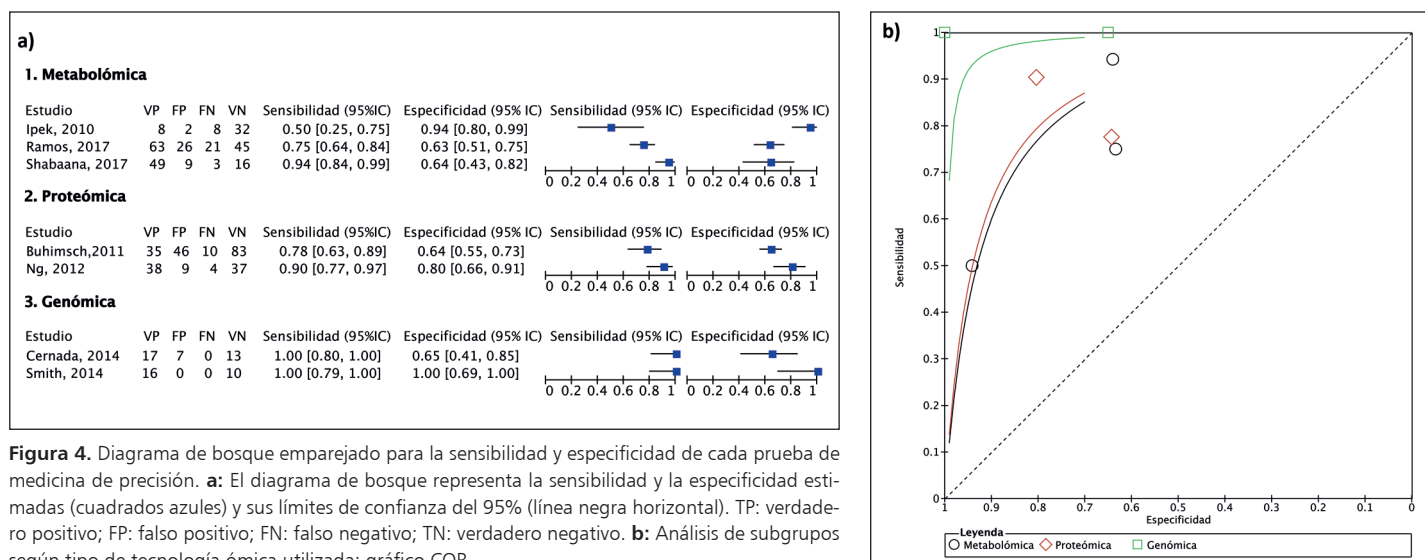


Figura 4. Diagrama de bosque emparejado para la sensibilidad y especificidad de cada prueba de medicina de precisión. **a:** El diagrama de bosque representa la sensibilidad y la especificidad estimadas (cuadrados azules) y sus límites de confianza del 95% (línea negra horizontal). TP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; TN: verdadero negativo. **b:** Análisis de subgrupos según tipo de tecnología ómica utilizada: gráfico COR.

sensibilidad y especificidad la tienen los estudios basados en genómica/transcriptómica.

Discusión

Esta revisión sistemática ofrece luces hacia la importancia y el camino de la medicina de precisión basada en las ciencias ómicas en el campo del diagnóstico de la sepsis neonatal. Especialmente, muestra avances en el descubrimiento de diferentes metabolitos, proteínas, genes y vías de expresión génica que, solos o combinados en un panel de biomarcadores, tienen un potencial futuro como nuevos biomarcadores para identificar al neonato con sepsis.

Los estudios permiten confirmar un perfil de expresión diferencial en el proteoma, metaboloma y genoma/transcriptoma del neonato con infección en relación con el no infectado, que tiene la utilidad potencial para trabajarlo como prueba diagnóstica en estudios de validación futuros. Aunque el estado actual de esta investigación se observa en fases iniciales de identificación de los potenciales biomarcadores y estudios iniciales de validación, el profundizar en la investigación acerca del uso de estas tecnologías en el diagnóstico de la sepsis neonatal podría permitir a futuro desarrollar pruebas a la cabecera del paciente que identifiquen estos marcadores y permitan una detección temprana y oportuna del neonato con sepsis, dando paso a una mejor selección del neonato que se beneficie de antibióterapia.

En este marco, el rendimiento global de las tecnologías basadas en ciencias ómicas (genómica, metabolómica, proteómica) mostró una buena sensibilidad para el diagnóstico de sepsis, siendo la de mejor rendimiento la basada en datos de genómica.

Esto es importante dadas las características de la sepsis en el recién nacido. Las manifestaciones clínicas y los biomarcadores utilizados actualmente tienen rendimientos diagnósticos bajos^{3,21}. El cultivo de sangre, planteado como el estándar de oro, tiene una tasa alta de FN y FP, además del potencial tema de la no identificación de microorganismos que no crecen en cultivo o de crecimiento difícil^{5,22,23}. Finalmente, el desafío del neonatólogo en el manejo del neonato con riesgo de desarrollar sepsis es identificar, dentro de este grupo de neonatos de riesgo, al que realmente tiene sepsis y requiere inicio de antibióterapia, disminuyendo la exposición innecesaria a antimicrobianos y detectando al que la necesita de forma oportuna^{8,24-26}. Por tanto, es prioritario contar con pruebas con alta sensibilidad. Es así que el interés se centra en identificar biomarcadores que tengan una alta capacidad de predicción de sepsis permitiendo una elección adecuada y oportuna del recién nacido que requiere inicio de antimicrobianos²⁷. En este marco, los resultados de este

metaanálisis nos orientan hacia las pruebas basadas en tecnologías ómicas que tendrían un potencial de entrar en el flujograma diagnóstico de los neonatos evaluados para sepsis.

Comparando con estudios enfocados en otros biomarcadores, éstos han mostrado resultados variables. Ejemplo son los estudios de Eschborn y cols.²⁸ y Brown y cols.²⁹ con la evaluación de marcadores de respuesta inflamatoria como la PCR y la procalcitonina en el diagnóstico de sepsis neonatal. Así mismo, Pammi y cols.³⁰ reportan en su metaanálisis que las pruebas moleculares actualmente no tienen una sensibilidad suficiente para reemplazar a los cultivos en el diagnóstico de sepsis neonatal.

También, se han investigado biomarcadores diagnósticos basados en mediadores de inflamación y marcadores de superficie celular, siendo prometedores en el diagnóstico de sepsis neonatal. Es así como Dai y cols.³¹, evalúan en un metaanálisis el rendimiento del marcador CD64 de neutrófilos para el diagnóstico de sepsis neonatal, encontrando una sensibilidad y especificidad combinada de 80% (IC 95% 69-88) y 83% (IC 95% 71-90), respectivamente. Zhou y cols.³², reportan también un rendimiento moderado de la IL-8 para el diagnóstico de sepsis neonatal (sensibilidad combinada 0,78 (IC 95% 0,72-0,83) y especificidad combinada de 0,83 (IC 95% 0,78-0,83). Yuan y cols.³³, evalúan el amiloide sérico A en el diagnóstico de sepsis neonatal mostrando una exactitud moderada en el diagnóstico de sepsis neonatal (sensibilidad combinada de 0,89 (IC 95% 86-92). En comparación con estos biomarcadores reportados, los resultados de la sensibilidad y especificidad combinados del presente metaanálisis estudio están en relación con estos resultados de la literatura científica, siendo prometedores en el diagnóstico y requiriendo ampliar la evidencia e investigación en este campo.

Adicionalmente, en esta revisión se observa, por medio de datos genómicos, que la vía más activa en neonatos con sepsis era la del FNT- α . Previamente, Bokun y cols.³⁴ muestran una exactitud diagnóstica moderada de la medición del FNT- α para el diagnóstico de sepsis neonatal (sensibilidad combinada de 0,66 (IC 95% 0,61-0,71) y especificidad combinada de 0,76 (IC 95% 0,72-0,79). En este caso, es interesante contrastar que el estudio de Smith y cols.¹⁹, en su “red Dual de 52 Genes” el que incluía la vía del FNT- α , tuvo una sensibilidad y especificidad de 100% para el diagnóstico de sepsis neonatal. Es importante, dado que la medicina de precisión permite dar el paso del estudio aislado de la enfermedad por medio de un solo biomarcador, a un estudio integrado en sistemas biológicos lo que permitiría un diagnóstico más certero de la enfermedad.

Se destaca como fortaleza del estudio presente que ésta es la primera revisión sistemática y metaanálisis que se acerca a evaluar las tecnologías que utilizan ciencias

ómicas y medicina de precisión para el diagnóstico de sepsis neonatal, dando un panorama del estado actual y posibles investigaciones futuras para mejorar la exactitud del diagnóstico utilizando estas tecnologías. Además, se observa un efecto positivo en la aplicación de estas técnicas en el diagnóstico de la sepsis neonatal.

Como limitaciones del estudio se plantea que, aunque muestra resultados prometedores, especialmente en la sensibilidad, son limitados el número de estudios y tienen una alta heterogeneidad en el cálculo. Dicha heterogeneidad se puede deber a los siguientes aspectos: *Primero*, se utilizan diferentes pruebas y biomarcadores sin definir un *pool* específico y no se han combinado las diferentes técnicas para el diagnóstico, observándose que existen diferentes técnicas para evaluar el mismo desenlace. *Segundo*, puede estar explicada por las características de los pacientes, donde se incluyen RNPT y RNAT, y el momento de inicio de la sepsis (temprana y tardía), reconociendo que la prevalencia de la enfermedad y el diagnóstico con la prueba puede cambiar con respecto a la edad gestacional y si es sepsis temprana y tardía. En este sentido, desde el protocolo se preveía una alta heterogeneidad por lo que se realizó un modelo de efectos aleatorios y se planeó una evaluación de la heterogeneidad a través de un análisis de subgrupos. Sin embargo, hubo insuficientes datos para realizar la comparación de subgrupos.

Otra limitación es la calidad observada de los estudios, con riesgos intermedios de sesgo, lo que obliga a tener cautela con los resultados actuales. Es necesario, entonces, incrementar la identificación de biomarcadores con tecnologías basadas en ciencias ómicas, iniciar estudios amplios

de validación de estos biomarcadores identificados en estas fases iniciales y simultáneamente mejorar la calidad de estos estudios de validación de pruebas diagnósticas.

La aplicación de estos resultados tendría utilidad en el campo clínico asistencial al guiar de manera más apropiada la necesidad de iniciar la antibioterapia en el grupo de neonatos que tienen una condición de riesgo de sepsis neonatal. Sin perder de vista que falta aún más desarrollo en la especificación de los biomarcadores y/o la combinación de las diferentes técnicas para lograr un diagnóstico más exacto. Por lo cual, se recomienda que las futuras investigaciones en esta área aborden la definición más clara de los biomarcadores de diagnóstico y que comparen su efectividad. Además, que evalúen la posibilidad de la combinación de las diferentes técnicas basadas en ómicas para lograr un panel mucho más robusto para la decisión en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Esto último es importante dado que, entendida la complejidad de la respuesta a la sepsis y la fisiopatología de la enfermedad en el neonato, la utilización de un biomarcador único es poco probable para el diagnóstico, la identificación de la necesidad de tratamiento y estratificación del neonato. Y por tanto, un análisis de la biología de sistemas donde se obtenga un conjunto de datos que reflejen la señalización y los cambios en el proteoma y metaboloma, y que permitan ser utilizados como biomarcadores de diagnóstico, de identificación temprana, de seguimiento y respuesta pueden mejorar el abordaje clínico del paciente¹⁰. Este enfoque permitiría no sólo mejorar sustancialmente la sensibilidad y la especificidad, sino también acortar el tiempo hasta el diagnóstico y la terapia.

Referencias bibliográficas

- 1.- Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med* 2010; 7 (3): e1000213. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000213>.
- 2.- Shane A L, Sánchez P J, Stoll B J. Neonatal sepsis. *The Lancet* 2017; 390: 1770-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434651/>.
- 3.- Iroh Tam P Y, Bendel C M. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*. 2017; 82 (4): 574-83. doi: 10.1038/pr.2017.134.
- 4.- Puopolo K M, Benitz W E, Zaoutis T E. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142 (6): e20182894. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/142/6/e20182894.abstract>.
- 5.- Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman T P, Lawrence S M, Fraley S I. Emerging technologies for molecular diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31 (2): e00089-17. doi: 10.1128/CMR.00089-17.
- 6.- Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog*. 2017; 107: 234-42. doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042.
- 7.- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med* 2018; 31 (12): 1646-59. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060>.
- 8.- Esaiassen E, Fjalstad J W, Juvet L K, van den Anker J N, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (7): 1858-70. doi: 10.1093/jac/dkx088.
- 9.- Fjalstad J W, Esaiassen E, Juvet L K, van den Anker J N, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (3): 569-80.
- 10.- Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild P T, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2018; 5: 70. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2018.00070>
- 11.- Noto A, Fanos V, Dessì A. Metabolomics in newborns. *Adv Clin Chem*. 2016; 74: 35-61. doi: 10.1016/bs.acc.2015.12.006.
- 12.- Ramos J T, Villar S, Bouza E, Bergon-Sendin E, Perez Rivilla A, Collados C T, et al. Performance of a quantitative PCR-based assay and beta-d-glucan detection for diagnosis of invasive candidiasis in very-low-birth-weight preterm neonatal patients (CANDINEO Study). *J Clin Microbiol*. 2017; 55 (9): 2752-64. doi: 10.1128/JCM.00496-17.
- 13.- Shabaan A E, Elbaz L M, El-Emshaty W M, Shouman B. Role of serum (1,3)- β -d-glucan assay in early diagnosis of invasive

- fungal infections in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* (Rio J). 2018; 94 (5): 559-65. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.07.020.
- 14.- Ipek I O, Saracoglu M, Bozaykut A. Alpha1-acid glycoprotein for the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med* 2010; 23 (7): 617-21. doi: 10.1080/14767050903258720.
 - 15.- Fanos V, Caboni P, Corsello G, Stronati M, Gazzolo D, Noto A, et al. Urinary (1) H-NMR and GC-MS metabolomics predicts early and late onset neonatal sepsis. *Early Hum Dev*. 2014; 90 Suppl 1: S78-83. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70024-6.
 - 16.- Buhimschi C S, Bhandari V, Dulay A T, Nayeri U A, Abdel-Razeq S S, Pettker C M, et al. Proteomics mapping of cord blood identifies haptoglobin "switch-on" pattern as biomarker of early-onset neonatal sepsis in preterm newborns. *PLoS One*. 2011; 6 (10): e26111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026111>
 - 17.- Ng P C, Ang I L, Chiu R W K, Li K, Lam H S, Wong R P O, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest*. 2010; 120 (8): 2989-3000. doi: 10.1172/JCI40196.
 - 18.- Cernada M, Serna E, Bauerl C, Collado M C, Pérez-Martínez G, Vento M. Genome-wide expression profiles in very low birth weight infants with neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2014; 133 (5): e1203-11. doi: 10.1542/peds.2013-2552.
 - 19.- Smith C L, Dickinson P, Forster T, Craigon M, Ross A, Khondoker M R, et al. Identification of a human neonatal immune-metabolic network associated with bacterial infection. *Nat Commun*. 2014; 5: 4649. doi: 10.1038/ncomms5649.
 - 20.- Wang X, Wang X, Liu X, Wang X, Xu J, Hou S, et al. miR-15a/16 are upregulated in the serum of neonatal sepsis patients and inhibit the LPS-induced inflammatory pathway. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (4): 5683-90. PMID: 26131152.
 - 21.- Bedford Russell A R, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100 (4): F350-4. doi: 10.1136/archdischild-2014-306193.
 - 22.- Sinnar S A, Schiff S J. The problem of microbial dark matter in neonatal sepsis *Emerg Infect Dis*. 2020; 26: 2543-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080169/>.
 - 23.- Lok C. Mining the microbial dark matter *Nature* 2015; 522: 270-3. doi: 10.1038/522270a.
 - 24.- Torres D, Muñoz T, Bancalari A, Manríquez C. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89 (5): 600-5. doi: 10.4067/S0370-41062018005000807.
 - 25.- Ting J Y, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon E W, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016; 170 (12): 1181-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
 - 26.- Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries [Internet]. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17: 217-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166824/>
 - 27.- Mishra U K, Jacobs S E, Doyle L W, Garland S M. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91 (3): F208-12. doi: 10.1136/adc.2004.064188.
 - 28.- 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. doi: 10.1038/s41372-019-0363-4.
 - 29.- Brown J V E, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2019; 1 (1): CD012126. doi: 10.1002/14651858.CD012126.pub2.
 - 30.- Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128 (4): e973-85. doi: 10.1542/peds.2011-1208.
 - 31.- Dai J, Jiang W, Min Z, Yang J, Tan Y, Ma T, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker for neonatal sepsis: Meta-analysis. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26 (2): 327-32. doi: 10.17219/acem/58782.
 - 32.- Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127170>.
 - 33.- Yuan H, Huang J, Lv B, Yan W, Hu G, Wang J, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 520294. doi: 10.1155/2013/520294.
 - 34.- Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J. Tumor necrosis factor- α as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *Sci World J*. 2014; 2014: 471463. doi: 10.1155/2014/471463.