

# Disparidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites?

J. Reyna-Figueroa, E. Yuri-Toala, F.J. Ortiz-Ibarra,  
E. Rodríguez-Ramírez y A.E. Limón-Rojas

Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes. Secretaría de Salud. México.

## Objetivo

Observar la disparidad de los criterios utilizados para incluir pacientes considerados con sepsis neonatal en la literatura médica científica.

## Material y métodos

Buscamos mediante la base de datos Medline, artículos que utilizaron poblaciones definidas como "sepsis neonatal", publicados en el idioma inglés de los años 1993 a 2005. Utilizamos como estándar arbitrario en cada uno de los artículos los criterios del Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica (CISP) publicada en 2005. Consideramos como artículos que la definieron claramente, a los que mencionaron los criterios y describieron los valores utilizados. Se consideraron como artículos con definición poco clara de sepsis neonatal a los que utilizaron el párrafo "se incluyeron pacientes sépticos" sin describir variables ni valores utilizados para la inclusión.

## Resultados

Fueron evaluados 150 artículos, el 26,6% especificaban los criterios y valores del CISP. Los restantes 110 no mencionaron los valores y/o las variables que tomaban en cuenta.

## Conclusión

Existe disparidad en los criterios utilizados para definir operativamente sepsis neonatal en los estudios clínicos realizados a nivel mundial.

## Palabras clave:

*Sepsis neonatal. Síndrome de sepsis. Shock séptico. Sepsis. Recién nacido.*

## DISPARITY IN THE CRITERIA FOR INCLUDING PATIENTS WITH NEONATAL SEPSIS IN SCIENTIFIC MEDICAL STUDIES. ARE WE SWIMMING IN A SEA WITHOUT LIMITS?

### Objective

To characterize disparity in the criteria used for patient enrollment in clinical research on neonatal sepsis.

### Material and methods

We used MEDLINE to identify clinical research in neonatal sepsis published in English from 1993 to 2005. We used the criteria of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics (IPSCC) published in 2005 as an arbitrary standard in each of the articles. Articles were considered to define neonatal sepsis clearly if they mentioned the criteria and described the values used. Articles were considered not to define neonatal sepsis clearly if they used the phrase "septic patients were included" without describing the variables or values used for inclusion.

### Results

We identified 150 articles, of which 26.6% specified the criteria and values of the IPSCC. The remaining 110 articles did not mention the values or the variables used to define neonatal sepsis.

### Conclusion

There is a disparity in the criteria used to operatively define neonatal sepsis in clinical studies performed in distinct parts of the world.

**Correspondencia:** Dr. J. Reyna-Figueroa.  
Montes Urales 800, Colonia Lomas Virreyes.  
Delegación Miguel Hidalgo. México D.F. CP 11000.  
Correo electrónico: jesusraynaf@prodigy.net.mx

Recibido en enero de 2006.  
Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

**Key words:**

*Neonatal sepsis. Sepsis syndrome. Septic shock. Septicemia. Newborn.*

**INTRODUCCIÓN**

En los últimos años, un número creciente de estudios clínicos que investigan algún tópico acerca de la sepsis neonatal se han publicado en revistas que se editan en todo el mundo. Estos estudios, al igual que la práctica médica diaria, están inmersos en la variabilidad de criterios que han permitido el uso indiscriminado de los términos sepsis, síndrome séptico, shock séptico o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en recién nacidos con afectación grave del estado general, con o sin hipotensión y aun sin tener la evidencia de un proceso infeccioso activo. Permitiendo el sobrediagnóstico de esta entidad, el uso indiscriminado de antimicrobianos, y el incremento en la permanencia hospitalaria<sup>1-3</sup>.

El efecto de esta diversidad es evidente en la amplia disparidad con la que se incluyen pacientes en dichos estudios<sup>3</sup>. Esto es claro al revisar diferentes consensos en los que los términos de sepsis, síndrome de sepsis y shock séptico se utilizan, prediciendo en algunos de ellos disfunción orgánica múltiple e incluso la muerte. En la práctica diaria, con mucha frecuencia se confunden entre sí, ya que es común que se use cualquiera de ellos para describir a pacientes con cultivos positivos o sin ellos<sup>4</sup>.

En años anteriores se requería de un cultivo positivo o de la presencia de shock para definirla<sup>1-4</sup>. A partir de 2001, se aceptó definir como sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundaria a una infección documentada o sospechada más la presencia de algunas variables generales de tipo inflamatorio y otras de tipo hemodinámico<sup>5-7</sup>.

El consenso publicado en el año 2005, define con valores, las variables que se deben tomar en cuenta a las diferentes edades de la vida (incluyendo neonatos) para el diagnóstico de sepsis, incluye aquí el criterio de utilizar una evidencia sólida infecciosa, sin necesidad de cultivo positivo<sup>8</sup>.

Pensando que las publicaciones científicas al respecto del tema, son el producto de investigaciones realizadas en diferentes centros hospitalarios, buscamos los criterios utilizados para definir y reclutar a pacientes neonatos con sepsis bacteriana en artículos médicos con el objetivo de documentar la disparidad de dichos criterios.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Mediante la búsqueda en la base de datos Medline, de artículos que utilizaron población definida operativamente como sepsis neonatal, utilizando las palabras clave en inglés: *neonatal sepsis, sepsis syndrome, septic shock, septicemia* y *newborn*. Limitando la búsqueda, a estudios publicados en el idioma inglés, de los años 1993 a 2005, independientemente del tipo de estudio del que se tratara.

**TABLA 1. Criterios publicados en 2005, para la identificación de Sepsis Neonatal\***

Variable	0-7 días de edad	8 a 30 días de edad
Frecuencia cardíaca (lat./min)	< 100 o > 180	< 100 o > 180
Frecuencia respiratoria (resp./min)	> 50	> 40
Temperatura (°C)	< 36 o > 38,5	< 36 o > 38,5
Leucocitos (cél./ l)	> 34.000	> 19.500 o < 5.000
Bandas (%)	> 10	> 10

\*Datos tomados de Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8. Se considera sepsis cuando se encuentran dos o más de los datos.

En cada uno de los artículos, se utilizó como estándar arbitrario los criterios para población neonatal del International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics (CISP)<sup>8</sup> (tabla 1).

De acuerdo a esta búsqueda, cada artículo seleccionado se agrupó de la siguiente manera:

1. Definición clara de sepsis. Artículos que cumplían con los criterios y con la descripción de valores en pacientes considerados sépticos, independientemente de que se tomaran en cuenta otros criterios no considerados en el consenso, tanto clínicos, como de laboratorio. Además de necesitarse al menos un cultivo positivo en sangre, líquido cefalorraquídeo, o sitio considerado normalmente estéril.

2. Definición no clara de sepsis. En éste, se agruparon los siguientes artículos:

a) Los que dentro del material y métodos sólo utilizaron la leyenda "se incluyeron pacientes sépticos" pero sin describir variables ni valores utilizados para la inclusión.

b) A los artículos que dentro de su material y métodos mencionaron los criterios considerados en el consenso, pero no definieron los valores utilizados para la inclusión, se requirió al menos un cultivo positivo o evidencia de infección.

Además buscamos el número de grupos que incluyeron en su investigación y la forma en la que evitaron tomar en cuenta cultivos con microorganismos contaminantes. Para considerar el objetivo del estudio se utilizó una modificación a la clasificación realizada por Feinstein et al<sup>9</sup>, quien los divide en: a) análisis de factores de riesgo, análisis de etiología o descripción de características poblacionales; b) evaluaciones diagnósticas; c) estimaciones pronósticas; d) evaluación de seguridad, tratamiento, eficacia o farmacocinéticas de algún medicamento, y e) determinación de rangos normales de alguna sustancia, enzima o marcador.

Para clasificar a los artículos de acuerdo al grupo de estudio al que pertenece, se tomó en cuenta si: *a)* era un ensayo clínico; *b)* estudio de cohorte; *c)* casos y controles; *d)* estudios no comparativos (descriptivos), y *e)* otros estudios de caso-control.

La clasificación de los artículos de acuerdo al propósito general se consideró si: *a)* era un estudio comparativo o *b)* era un artículo descriptivo. De acuerdo al número de evaluaciones de las variables consideradas en el artículo se clasificaron en: *a)* transversales y *b)* longitudinales. Y de acuerdo a la direccionalidad para la recolección de los datos se consideraron: *a)* prospectivos y *b)* retrospectivos.

Se incluyeron únicamente los artículos en los que pudimos tener el extenso; no se tomaron en cuenta resúmenes.

La consistencia en la evaluación de los ítems se evaluó tomando en cuenta los cuestionarios llenados para cada artículo por parte de 2 investigadores, en donde se especificaban las variables antes mencionadas. Posteriormente se estimaron los índices de repetibilidad mediante kappa ponderada, mostrando una correlación de 0,90 en variables con más de 2 respuestas. Y para las opciones con respuesta de tipo binomial se utilizó  $\alpha$  de Cronbach. Las variables se analizaron por medio de estadística descriptiva.

## RESULTADOS

Un total de 150 artículos fueron evaluados, en los que se consideraron un total de 22.845 pacientes, incluyendo los grupos control o de comparación. De los 73 estudios (48,6%) tuvieron por objetivo analizar factores de riesgo, analizar etiología o describir características poblacionales. Evaluaron alguna prueba diagnóstica clínica o con marcadores biológicos 35 (23,3%). Evaluaron la seguridad, eficacia o farmacocinéticas de algún medicamento 20 (13,3%). Determinaron rangos normales de alguna sustancia, enzima o marcador 22 (14,6%).

Estructuralmente correspondieron a ensayos clínicos 22 (14,6%), a estudios de cohorte 74 (49,3%), a casos y controles 16 (10,6%), a estudios no comparativos (descriptivos) 24 (16%) y a otros estudios de caso-control 14 (9,3%).

De los 130 artículos revisados 126 (84%) eran estudios de tipo comparativo mientras que solamente 24 (16%) eran de tipo descriptivo.

De acuerdo al número de evaluaciones de la principal variable en estudio, 135 fueron transversales y 15 longitudinales. Y finalmente de acuerdo a la direccionalidad para la recolección de los datos se consideraron 137 prospectivos y 13 retrospectivos.

Los países con mayor número de publicaciones fueron Egipto, Alemania, Estados Unidos, Australia, España, Francia, Inglaterra, Israel, Sudáfrica; sin embargo, al tomar en cuenta si la definición de sepsis neonatal que ellos manejaron cumplía con el estándar arbitrario que utilizamos, encontramos que el 85% de los artículos alemanes,

33% de los australianos, 30% de los franceses, 18% de los ingleses, 22% de los israelíes, 43% de los noruegos, 79% de los suizos y 10% de los artículos publicados en Estados Unidos, cumplieron con los criterios.

Del total de 150 artículos, 40 (26,6%) especificaban con claridad los criterios y valores del CISP, para definir sepsis en el recién nacido. Los restantes 110, únicamente utilizaban la frase "se incluyeron recién nacidos sépticos" en el 30% de los casos, o no mencionaron los valores de la variables que tomaban en cuenta en el 70% de dichas publicaciones.

Del total de los artículos 27% tomaban en cuenta y mencionaban la manera de no incluir microorganismos considerados contaminantes.

La frecuencia y porcentaje de las variables clínicas y de laboratorio, tomadas en cuenta en los artículos, independientemente del estándar arbitrario, así como características generales de las revistas se incluyen en las tablas 2 y 3.

## DISCUSIÓN

El presente artículo es producto de la inquietud sembrada en nuestro equipo de trabajo durante estos últimos años, en los cuales, la ambigüedad de criterios al diagnosticar sepsis en la etapa neonatal ha creado un sinfín de dudas. El criterio clínico y la experiencia en el diagnóstico, predominan en la práctica clínica diaria, por encima de consensos y normas institucionales que buscan desvanecer la variabilidad en el criterio diagnóstico<sup>10-12</sup>.

A pesar de que en la actualidad se busca elaborar protocolos de investigación metodológicamente y estadísticamente puros, en donde se establezcan características claras, cuantificables y que no permitan el sesgo del observador; la disparidad en los criterios con los que se incluyen pacientes en la literatura médica nos revelan que al menos en sepsis neonatal, lo adecuado está muy lejos de la realidad<sup>1-3</sup>.

¿Es acaso permitido que en la práctica médica diaria, se utilice un criterio de experiencia clínica, y en la literatura médica se intente utilizar criterios sólidos, con variables establecidas en rangos descritos por gente considerada experta en el tema?, la teoría indica que la investigación médica es producto de las inquietudes y problemas encontrados en la práctica clínica y que los resultados de los estudios, tienen implicación directa en la manera cómo tratamos a nuestros pacientes<sup>13,14</sup>; sin embargo, de manera particular en infecciones sistémicas neonatales, los criterios clínicos basados en la experiencia del observador, así como en el grado de conocimiento de la enfermedad, tienen poca fortaleza.

El antecedente inmediato, se encuentra en lo escrito por Trezeclak et al<sup>3</sup>, quienes escriben, con respecto a los resultados de su estudio "Los hallazgos indican que los investigadores están incorporando definiciones dadas por consensos en sus protocolos de estudio. Sin embargo

TABLA 2. Características generales de los artículos revisados

Variable	Cumple criterios <sup>a</sup> n = 40 n (%)	No cumple criterios <sup>b</sup> n = 110 n (%)
Toma en cuenta contaminantes <sup>c</sup>	30 (75)	42 (38,1)
Número de grupos <sup>d</sup>		
1-2	36 (90)	80 (72,7)
> 2	4 (10)	30 (27,3)
Año de la revista		
1995-1999	12 (30)	52 (47,2)
2000-2003	15 (37,5)	38 (34,5)
2004-2005	13 (32,5)	20 (18,1)
Número de autores		
1-5	34 (85)	42 (38,1)
>5	6 (15)	68 (61,8)
Tipo de sepsis		
Temprana	8 (20)	29 (26,3)
Tardía	9 (22,5)	11 (10)
Intrahospitalaria	3 (7,5)	13 (11,8)
Indistinto	20 (50)	57 (51,8)
Tipo de pacientes		
Pretérmino	8 (20)	36 (32,7)
Término	7 (17,5)	10 (9)
Indistinto	25 (62,5)	64 (58,1)

<sup>a</sup>Artículos que cumplieron con los criterios y con la descripción de valores en pacientes considerados sépticos<sup>b</sup>.

<sup>b</sup>Artículos que dentro del material y métodos sólo utilizaron la leyenda "se incluyeron pacientes sépticos" pero sin describir variables ni valores utilizados para la inclusión.

<sup>c</sup>Artículos que describieron los criterios con los que se excluyeron pacientes con aislamiento de microorganismos considerados contaminantes.

<sup>d</sup>Número de grupos estudiados en la publicación.

los expertos continúan esforzándose para progresar en la definición de sepsis". Ellos reportan un total de 60% de estudios que tomaron en cuenta el consenso de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM). Nosotros únicamente el 26,6%, cifra menor, tomando en cuenta que buscamos menos años, y que obviamente incluso, la variabilidad metodológica entre uno y otro artículo puede no permitir la comparación entre resultados. A pesar de que ambos consensos mencionan prácticamente las mismas variables, el consenso utilizado en este estudio como estándar, tiene la ventaja de mencionar en forma específica valores de acuerdo a la edad y específicamente de la etapa neonatal, y donde en todos los casos las alteraciones en la temperatura y la alteración leucocitaria deben estar presentes. Situación que traduce que por mucho, ambas variables son las más buscadas por los clínicos e investigadores para identificar sepsis.

Llama la atención, que datos como bradicardia, palidez de tegumentos, apnea, dificultad respiratoria e hipotermia, sean buscados en más del 30% de los artículos, la mayoría de ellos, dependen de la experiencia clínica y del criterio particular del médico que trata a estos pacientes. Incluso en el 9,3% de los artículos, se evoca al criterio

TABLA 3. Características clínicas y de laboratorio tomadas en cuenta por los autores para definir sepsis neonatal

Variable	Cumple criterios n = 40 n (%)	No cumple criterios n = 110 n (%)
Items del estándar (tabla 1)		
Alteraciones de temperatura	29 (72,5)	60 (54,4)
Alteraciones de la frecuencia cardíaca	33 (82,5)	65 (59,9)
Alteraciones de la frecuencia respiratoria	29 (72,5)	50 (45,4)
Alteraciones en leucocitos o bandas	40 (100)	88 (80)
Factores de riesgo	16 (40)	40 (36,3)
Tegumentarias		
Palidez	13 (32,5)	25 (22,7)
Ictericia	10 (25)	39 (35,4)
Piel marmórea	2 (5)	42 (38,1)
Cianosis	3 (7,5)	23 (20,9)
Cardiovasculares		
Bradicardia	18 (45)	65 (59)
Llenado capilar lento	7 (17,5)	23 (20,9)
Neurológicas		
Letargia	5 (12,5)	32 (29)
Irritabilidad	3 (7,5)	43 (39)
Convulsiones	6 (15)	11 (10)
Hipotonía	4 (10)	32 (29)
Respiratorias		
Apnea	16 (40)	35 (31,8)
Dificultad respiratoria	22 (55)	28 (25,4)
Digestivas		
Distensión abdominal	12 (30)	25 (22,7)
Sangre en heces	5 (12,5)	9 (8,1)
Vómito	3 (7,5)	21 (19)
Pobre ingesta	4 (10)	11 (10)
Alteraciones en laboratorio		
Alteraciones en la glucemia	8 (20)	18 (16,3)
Acidosis metabólica	5 (12,5)	8 (7,2)
Alteraciones plaquetarias	9 (22,5)	44 (40)
Proteína C reactiva	26 (65)	69 (62,7)
Radiología	5 (12,5)	16 (14,5)
Otros		
Hipotermia	22 (55)	45 (40,9)
No verse bien	1 (2,5)	0
Criterio de personal considerado experto	4 (10)	11 (10)

personal de un médico considerado experto, como una manera de seleccionar pacientes para los estudios. Llama la atención, que elementos tales como el uso de la radiología y de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, se utilicen cada vez más para identificar pacientes neonatos con sepsis, y que ninguna de las dos, sean tomadas en cuenta como elementos primarios para la identificación de sepsis neonatal en los consensos.

Dicha disparidad y diversidad de criterios, al no poder controlar la variabilidad entre observadores impactan en una serie de puntos de importancia, como lo son la difi-

cultad en comparar estudios, la poca posibilidad de replicarlos, y el riesgo de incluir pacientes que no están sépticos, pero que tienen sintomatología compatible con un SRIS, como son el síndrome de dificultad respiratoria, la asfixia perinatal, las alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas, y que obviamente impactarán en los resultados de los estudios. Ejemplo de ello es uno de los artículos revisados, en donde uno de sus criterios de inclusión era que el paciente "no se viera bien"<sup>15</sup>, y otros que sólo mencionaron "se incluyeron recién nacidos sépticos".

Todo esto, hace considerar, como Brill et al<sup>1</sup> escribieron que las inconsistencias en las definiciones en la edad neonatal, requieren de modificaciones y de criterios netamente neonatales, que no sean adaptaciones de los creados para población adulta, que permitan redireccionar una estandarización real de criterios que impacte tanto a nivel clínico, como en la literatura científica. El desarrollo y la aceptación de criterios únicos son necesarios, para aclarar el conocimiento de una entidad nosológica, a la que se ha estudiado incluso a nivel molecular, pero que no es posible aún, reconocerla con criterios aceptados tanto en unidades de cuidados intensivos neonatales como en la producción científica de cada uno de los países interesados en el tema.

Las variables como alteraciones de frecuencia cardíaca, respiratoria y alteraciones leucocitarias pueden seguir tomándose en cuenta siempre y cuando los métodos de medición tengan adecuados controles de calidad y sobre todo que el registro de estas variables se lleve al cabo de una manera correcta, en el momento en que se está identificando el proceso infeccioso, situación difícil debido a lo dinámico del fenómeno y a que su presencia debe cumplir con algunas condiciones de importancia como son:

1. Las alteraciones en frecuencia cardíaca deben presentarse en ausencia de estímulos dolorosos o externos, enfermedad cardíaca congénita, uso de medicamentos cronotrópicos, elevación persistente debida a otra causa (no infecciosa), y que ésta debe ser persistente por encima de 50 min a 4 h.

2. Las alteraciones ventilatorias incluyen pacientes ventilados por un proceso agudo, no incluyen padecimientos relacionados a disfunción neuromuscular, o a pacientes que recibieron anestésicos.

3. Las alteraciones en la cuenta leucocitaria, no deben ser secundarias a quimioterapia o a medicamentos estimuladores de colonias leucocitarias.

Probablemente el futuro en los criterios para definir sepsis neonatal, sea el considerar elementos bioquímicos

cuantificables, tales como proteína C reactiva, procalcitonina, e incluso algunas interleucinas, dentro de un constructo validado, debido a que son elementos más fáciles de estandarizar que el criterio clínico, y cuyo rango de error se espera mínimo.

Está claro que las definiciones generadas para adultos incluyendo las escalas diagnósticas, no son aplicables para niños o recién nacidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brill JR, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6 Suppl 3:6-8.
2. Haque NK. Definitions of Bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;Suppl 6:45-49.
3. Trezeclak S, Zanotti CS, Parrillo EJ, Dellinger PR. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis. Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Have an Impact? *Chest*. 2005;127:242-5.
4. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med*. 1991;114:332-3.
5. Balk RA. Severe sepsis and septic shock definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*. 2000;16:179-92.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. 2001 SCCM 2001 SCCM/ESIMC/ACCP/ATS/SIS. International sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-6.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
9. Feinstein AR. A classification of Medical Research. En: Feinstein AR, editor. *Clinical epidemiology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1985. p. 12-24.
10. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med*. 1989;17:389-93.
11. Ware ES, Donald SC. The mos 36-ITEM Short-form Health survey (SF-36). *Med Care*. 1992;30:473-83.
12. Lohr KN, Ware JE. Advances in health assessment. *J Chronic Dis*. 1987;Suppl 40:15.
13. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine*. 2ª ed. Boston: Little Brown; 1991.
14. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray MJA. Evidence-based medicine: What it is and what is isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
15. Procanoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr (Rio)*. 2004;80:407-10.