



## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

### **Máster Oficial Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional**

*“Estudio piloto de biomarcadores de sepsis en sangre de cordón  
para predecir el ingreso en la Unidad de Neonatología por  
sospecha de sepsis neonatal precoz”*

**Natalia Sancho Rodríguez**

Tutor: Dra. Blanca Lumbreras Lacarra

San Juan de Alicante, Junio 2015

## **RESUMEN/ABSTRACT**

La sepsis neonatal precoz actualmente tiene una alta mortalidad y morbilidad cuando se diagnostica tarde. El diagnóstico precoz es difícil porque los signos clínicos iniciales son inespecíficos, en consecuencia, los neonatólogos prescriben frecuentemente tratamiento antibiótico por miedo a no tratar una infección potencialmente mortal.

El objetivo de este trabajo es estudiar la relación de diferentes marcadores de sepsis, tanto bioquímicos como hematológicos, en muestras de sangre de cordón procedentes de neonatos; que previamente fueron clasificados en grupos de estudio en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo (infeccioso o sepsis neonatal precoz confirmada). A pesar de que los datos clínicos continúan siendo los más determinantes para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz, la determinación de algunos de estos marcadores bioquímicos (PCR, PCT e IL-6) y hematológicos en sangre de cordón pueden ser de utilidad para predecir el ingreso en la Unidad de Neonatología por sospecha de infección en neonatos con factores de riesgo infeccioso, evitando así la venopunción del recién nacido.

**Palabras clave:** Sepsis neonatal precoz, sangre de cordón, Proteína C Reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT), Interleuquina-6 (IL-6).

*Early-onset neonatal sepsis carry a high mortality and morbidity when are diagnosed late. Early diagnosis is difficult because initial clinical signs are nonspecific. Consequently, neonatologists frequently prescribe antibiotic treatment to newborn infants for fear of missing a life-threatening infection.*

*The objective of this work is to study the relationship of different markers of sepsis, both biochemical and haematological, in cord blood samples taken from infants; that were previously classified in groups according to the presence or absence of risk factors (infectious or confirmed early neonatal sepsis). Although clinical data continues to be the most crucial for the early diagnosis of neonatal sepsis, the determination of some of these biochemical (CRP, PCT and IL-6) and haematological markers in cord blood may be useful for predicting admission to Neonatology Unit by suspected infectious in infants with infectious risk factors, avoiding venipuncture newborn.*

**Word keys:** *Early-onset neonatal sepsis, cord blood, C Protein Reactive (CRP), Procalcitonine (PCT), Interleukin-6 (IL-6).*

## **INDICE**

I. Introducción y antecedentes

II. Justificación e importancia del estudio

III. Hipótesis del estudio

IV. Objetivos

V. Sujetos y método

1. Diseño del estudio

2. Sujetos del estudio

3. Método

VI. Resultados

1. Estudio descriptivo

2. Estudio analítico básico

3. Análisis multivariante

VII. Discusión y análisis de resultados

VIII. Conclusiones

IX. Bibliografía

*ANEXOS*

UNIVERSITAS  
Miguel  
Hernández

## I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el período neonatal. Entre ellas, la sepsis temprana es considerada como una de las condiciones que amenazan la mayor parte de este período. El diagnóstico de sospecha de la sepsis neonatal se fundamenta en una serie de factores de riesgo y de parámetros clínicos y analíticos inespecíficos, por lo que en muchas ocasiones resulta difícil valorar cuándo es conveniente iniciar tratamiento antibiótico (1).

Por otro lado, el diagnóstico de confirmación depende de los resultados de los hemocultivos, que en el período neonatal presentan menor rentabilidad debido a que el volumen de extracción es, muchas veces, insuficiente para detectar bacteriemias, ya que en algunos casos son intermitentes. De ahí la importancia de disponer de algún marcador bioquímico que nos permita predecir la probabilidad de infección, así como apoyar el diagnóstico de sepsis (2).

Por lo tanto, la identificación de herramientas para la detección rápida de sepsis temprana es un objetivo de gran relevancia en la medicina perinatal, ya que un diagnóstico precoz y exacto conduce a un tratamiento adecuado, mejorando así potencialmente el pronóstico final de estos pacientes.

La sepsis neonatal precoz o de “transmisión vertical” se presenta generalmente como una enfermedad fulminante y multisistémica durante los primeros tres días de vida por transmisión vertical (3), ya sea por gérmenes localizados en el canal genital materno que contaminan al feto por vía ascendente, progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico; o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto (4), como se ve en el algoritmo de diagnóstico (Anexo 1).

Hasta la década de los 70, los principales agentes etiológicos eran los bacilos gramnegativos, siendo posteriormente reemplazados por el *Streptococcus agalactiae* grupo B (SGB), el cual llegó a explicar hasta más del 50% de las sepsis precoces (5). Es el germen más frecuentemente relacionado (50-60%) con sepsis neonatales de inicio precoz (6). La sepsis por SGB se ha asociado a una mortalidad entre 5 y 20% en países desarrollados, y a un alto porcentaje de secuelas (30%) entre los supervivientes (7).

El factor de riesgo es toda aquella característica biológica, ambiental o social que cuando se presenta se asocia con el aumento en la probabilidad de presentar un evento,

ya sea en el feto, en la madre o en ambos. En el caso de factor de riesgo infeccioso, la causa de presentar este evento es de tipo infeccioso (8). Cuando el agente etiológico causante de la sepsis invade el organismo del recién nacido, su sistema inmunológico se activa para defenderse. Pero, en ocasiones, éste puede ser fisiológicamente inmaduro en el recién nacido prematuro (9).

La determinación de los marcadores en sangre de cordón puede ser útil en el diagnóstico de la sepsis neonatal precoz, tal como muestran estudios realizados en la última década. La relevancia clínica de estas mediciones radica en que pueden obtenerse el mismo día del nacimiento sin recurrir a la venopunción del recién nacido. En la actualidad, existen diferentes investigaciones que se centran en el estudio de estos marcadores bioquímicos en sangre de cordón para el diagnóstico de los cuadros de sepsis neonatal precoz (10;11).

Se han evaluado muchos marcadores, entre ellos proteínas como la Proteína C reactiva (PCR) o la Procalcitonina (PCT), y algunas citoquinas. A pesar de ello, y ante la inespecificidad de los síntomas, muchos neonatólogos a menudo comienzan el tratamiento antibiótico en neonatos con factores de riesgo infeccioso, exponiendo a muchos de estos pacientes a un tratamiento innecesario. Por todo esto, se hace tan importante el momento del diagnóstico, ya que un diagnóstico precoz y preciso conduciría a un tratamiento adecuado, y evitaría tratamientos innecesarios a neonatos.

Entre los parámetros más estudiados en las últimas décadas para el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal hasta momento se encuentran el recuento de glóbulos blancos, el número total de neutrófilos, la proporción de neutrófilos inmaduros, la Proteína C Reactiva, la Procalcitonina y las algunas citoquinas proinflamatorias.

Respecto a los parámetros hematológicos, tienen una alta inespecificidad y la medición de los leucocitos en sangre periférica y su estudio diferencial, probablemente, es la prueba inespecífica más rápida y útil de obtener (12). El recuento de leucocitos y neutrófilos absolutos, la relación de neutrófilos inmaduros/maduros o cambios en la morfología, deben ser estudiados individualmente y en conjunto. En estos análisis la sensibilidad es variable, reportándose datos desde 40-90%, sin que se relacione directamente el tipo de germen (13).

Respecto a la PCR, las concentraciones de plasma de cordón umbilical han resultado más elevadas en pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica y funisitis. Según varios estudios, los valores de PCR en sangre de cordón a partir de 0,02 mg/dL podrían utilizarse para modificar el índice de sospecha que el neonato ha sido expuesto a un microorganismo antes del nacimiento o si tuvo una respuesta inflamatoria (14). Además, un elevado nivel de PCR junto con los resultados del recuento total de glóbulos blancos, diferencial y recuento total de plaquetas en sangre de cordón umbilical, podría ser informativo en la evaluación del riesgo de sepsis neonatal, encontrándose una relación significativa entre las concentraciones de PCR e IL-6 (15).

Existen estudios en sangre de cordón, donde las medidas de PCT muestran que se trata de un marcador sensible y específico de infección antenatal, con un alto valor predictivo positivo y negativo, además de presentar una buena razón de probabilidad positiva y negativa, y parece ser más fiable que la PCR (16).

En cuanto a la Interlequina-6 (IL-6), la determinación en sangre del cordón en algunos trabajos alcanzó una sensibilidad de 87-100% y un valor predictivo negativo entre el 93 y 100%. Al comienzo de la infección posee una alta sensibilidad (89%) y un valor predictivo negativo del 91%, sin embargo, al tener una vida media muy corta, sus valores en sangre caen rápidamente tras la instauración del tratamiento. Por el contrario, en muchos pacientes los valores en sangre son indetectables y se puede observar que la sensibilidad cae a las 24 y 48 horas del comienzo de la sepsis (17;18). La elevación de los niveles de IL-6 en cordón umbilical en partos pretérmino, se ha relacionado también con mayor morbimortalidad en el período neonatal, tanto con sepsis neonatal precoz como con otras enfermedades no infecciosas (19;20). Por otro lado, se ha podido comprobar que la IL-6 en sangre de cordón parece ser un marcador predictivo de sepsis temprana en neonatos prematuros con rotura prematura de membranas, por lo tanto, la IL-6 podría considerarse un marcador de infección precoz con alta sensibilidad al interpretarse junto a la PCR en las primeras 48 horas de infección (21).

En la actualidad, existen diferentes investigaciones que se centran en el estudio de estos marcadores bioquímicos en sangre de cordón para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz (10;11). Por tanto, esta determinación junto con la presencia de diferentes factores de riesgo podría ayudar a predecir el ingreso por sospecha de sepsis en la Unidad de Neonatología, anticipando una correcta instauración del tratamiento.

## **II. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO**

La sepsis neonatal es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas no específicas durante los primeros días de vida, que con frecuencia se asocia a una presentación clínica de uno o más factores de riesgo perinatales. El diagnóstico se apoya en cuatro pilares básicos: la anamnesis y evaluación clínica, pruebas complementarias y los datos bacteriológicos. Entre ellos, la exploración clínica sigue siendo el dato más útil para establecer la sospecha de infección neonatal. El aislamiento de cualquier microorganismo para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz confirma definitivamente la infección, pero la mayoría de las veces no es posible esperar el crecimiento del germen para iniciar el tratamiento antibiótico, ya que podría ensombrecer el pronóstico de esta enfermedad potencialmente mortal.

Por ello, se están estudiando un gran número de pruebas de laboratorio con el objeto de identificar precozmente al recién nacido infectado y, por otro lado, existe el problema de conocer cuál es el criterio adecuado para iniciar el tratamiento a un recién nacido asintomático cuya madre tiene uno o varios factores de riesgo infeccioso.

El presente trabajo pretende estudiar biomarcadores de sepsis, bioquímicos y hematológicos, que ayuden a predecir el ingreso por riesgo infeccioso en el Servicio de Neonatología en casos de sospecha de sepsis neonatal precoz.

## **III. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

La hipótesis principal del estudio se basa en que los biomarcadores de sepsis determinados en sangre de cordón umbilical pueden predecir el ingreso en la Unidad de Neonatología con sospecha de infección en el diagnóstico de sepsis neonatal precoz. Además, estos marcadores pueden diferir entre distintos grupos de estudio, planteándonos que estos cambios podrían ser causa de factores de riesgo infeccioso.

Para poder trabajar estas cuestiones, habría que profundizar en varios aspectos relacionando los factores de riesgo infeccioso asociados, con las determinaciones en las muestras de sangre de cordón. El estudio comparativo de tres grupos de estudio de recién nacidos con diferentes factores de riesgo infeccioso puede ayudar a concretar estos aspectos, a definir un correcto diagnóstico, y su adecuado tratamiento antibiótico.

#### IV. OBJETIVOS

Con esta premisa y los anteriores planteamientos, se ha definido un objetivo principal y cuatro objetivos específicos en el presente trabajo.

- Objetivo principal:

Estudiar la utilidad clínica de los biomarcadores bioquímicos (PCT, PCR y IL-6) y hematológicos en sangre de cordón para predecir el ingreso en la Unidad de Neonatología en casos de sospecha de sepsis neonatal precoz.

- Objetivos específicos:

1. Describir las principales características de una población de neonatos con presencia o no de factores de riesgo infeccioso desde el momento del nacimiento hasta los tres días de edad, en un período de estudio de doce meses en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

2. Analizar los valores de los marcadores en sangre de cordón en los diferentes grupos de estudio, de acuerdo a criterios de sospecha de sepsis, sepsis neonatal precoz confirmada y un grupo control, los cuales no ingresaron en la Unidad de Neonatología.

3. Relacionar los factores de riesgo infeccioso predisponentes en el momento del parto (fiebre materna intraparto, rotura de membranas, resultado del test de *Streptococo del grupo B* materno y tipo de anestesia utilizada en el parto) con los biomarcadores de sepsis en sangre de cordón.

4. Evaluar la determinación de estos marcadores de sepsis en sangre de cordón en la predicción de ingreso en la Unidad de Neonatología por sospecha de sepsis neonatal precoz.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional, donde se incluyeron neonatos que ingresaron en la Unidad de Neonatología por sospecha de infección, neonatos con sepsis neonatal precoz y un grupo aleatorio de neonatos que, por tener un factor de riesgo, se les realizó una analítica con hemograma y PCR, durante los meses de Mayo de 2010 y Abril de 2011 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Área de Salud I – Murcia Oeste). Todos los pacientes fueron seguidos durante los 6 meses posteriores. Se compararon las características basales de los tres grupos incluidos en el estudio.

El análisis de resultados se realizó en dos fases diferentes. En una primera se realizó un estudio descriptivo de las variables del estudio y su distribución en función de los tres grupos participantes. En una segunda fase del análisis, se estudiaron qué factores de riesgo se asocian con uno u otro grupo, identificando la magnitud de asociación para predecir el ingreso por riesgo infeccioso en la Unidad de Neonatología.

### **2. Sujetos del estudio**

A continuación, se definen las características principales de la población de estudio, los diferentes grupos de estudio, los criterios de inclusión y exclusión de los neonatos, la recogida de datos clínicos, así como los diferentes parámetros de estudio.

Los sujetos se clasificaron en tres grupos de estudio:

- Grupo 1: Neonatos con estudio en Maternidad: Recién nacidos a término que ingresaron en la Unidad de Maternidad procedentes del paritorio o del quirófano de esta unidad, para el seguimiento del recién nacido aparentemente normal pero con factores de riesgo, a los que se solicitó una analítica de urgencia con hemograma y PCR, y fueron dados de alta sin precisar ingreso hospitalario. Este grupo se formó a partir de un muestreo aleatorio simple del total de la población, excluyendo al resto de grupos, ya que inicialmente estaba constituido por un elevado número de componentes.

- Grupo 2: Neonatos con ingreso en Neonatología por sospecha de infección: Recién nacidos a término que ingresaron en la Unidad de Neonatología desde la Unidad de Maternidad del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, a los que se les solicitó

una primera analítica de urgencia con hemograma y PCR en los cuatro primeros días de vida, y cuyos resultados analíticos eran sugestivos de sospecha de infección. Por lo tanto, se procedió a su observación e ingreso en la Unidad de Neonatología de dicho hospital debido a esta analítica de urgencia, por los antecedentes maternos de riesgo de infección o condiciones perinatales u obstétricas desfavorables.

- Grupo 3: Neonatos con sepsis neonatal precoz: Neonatos que desarrollaron sepsis neonatal precoz, con confirmación bacteriológica y/o sospecha clínica de infección, con el consecuente ingreso en la Sección de Neonatología o en la UCI Neonatal, donde recibieron el tratamiento antibiótico adecuado.

Se seleccionaron los pacientes en función de los siguientes tres criterios de inclusión:

- Edad de vida del neonato: desde el momento del nacimiento hasta los tres días de vida, de acuerdo a la definición de sepsis neonatal precoz.
- Ingreso hospitalario de dicho neonato en las Unidades de Maternidad y/o Neonatología.
- Neonatos a los que se le realizó una analítica de hemograma y reactantes de fase aguda (PCR), solicitada según el protocolo de evaluación de sospecha infecciosa y/o existencia de factores perinatales desfavorables que así lo aconsejaban.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Aquellos que no nacieron en dicho hospital o que fueron trasladados desde cualquier otro, ya que no se disponía de muestra, datos clínicos maternos o neonatales.
- Cualquier neonato del que por diferentes causas no se pudo obtener muestras de sangre de cordón, independientemente del hospital de nacimiento.
- Recién nacidos prematuros con edad de gestación inferior a 37 semanas, que ingresaron en Neonatología o UCI Neonatal para una observación continua.
- Neonatos con ingreso en Neonatología por otros motivos: neumotórax, anemia, traqueomalacia, deshidratación, cardiopatías, sífilis congénita, trombopenia aloinmune, hijo de madre diabética, sospecha materna de LUES, toxoplasmosis congénita, problema social, cianosis o hidronefrosis, entre otros.

### 3. Método

#### Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó mediante el programa informático Epidat 3.1. Teniendo en cuenta que la frecuencia de ingreso en Neonatología por sospecha de infección es del 60% (según estimaciones de la *Sociedad Española de Neonatología* (22)), y que un 25% de los que ingresen desarrollarán sepsis neonatal, con 5% de *error alpha*, los datos que tenemos (63 neonatos con ingreso en la Unidad de Neonatología y 184 neonatos como grupo control) serán suficientes para obtener resultados con una potencia de al menos el 80%.

#### Variables de estudio

Las variables que se estudiaron para cada objetivo del estudio fueron las siguientes:

- Objetivo 1: se realizó un estudio descriptivo de las características neonatales (sexo, edad de gestación, peso al nacimiento y puntuación del test de APGAR 1 y 5) y de las características maternas (edad, resultado del test *Estreptococo grupo B* o SGB, horas de rotura de membranas, temperatura intraparto y tipo de anestesia utilizada).

- Objetivo 2:

- Parámetros hematológicos en sangre de cordón: Recuento de leucocitos totales, neutrófilos totales y granulocitos inmaduros, y cociente de granulocitos inmaduros y neutrófilos totales.

- Parámetros bioquímicos en sangre de cordón: Proteína C Reactiva, Procalcitonina e Interleuquina-6.

- Objetivos 3 y 4: se estudiaron otras variables además de las del objetivo 2.

- Parámetros obstétricos: resultado test SGB, horas de rotura de membranas previas al parto, temperatura materna intraparto y tipo de anestesia utilizada en el parto.

#### Recogida de muestras

Con base a los criterios de inclusión/exclusión ya descritos en los apartados anteriores, se seleccionaron las muestras mediante reglas de búsqueda en el programa informático OMEGA 3.3 (*Roche Diagnostics*®).

Las sangres de cordón de los neonatos de los diferentes grupos de estudio se recogieron en el Laboratorio de Banco de sangre del Servicio de Hematología de nuestro hospital, donde rutinariamente se determinan los grupos sanguíneos en estas muestras a todos los recién nacidos. La sangre de cordón se obtuvo por venopunción de la vena umbilical en el momento posterior al parto.

Se descartaron las muestras coaguladas o que habían sido previamente diluidas para la realización de la determinación del grupo sanguíneo. Además, como ya se ha comentado, no se incluyeron en el estudio aquellos neonatos de los que no se pudo disponer de las muestras de sangre de cordón, por nacimiento extrahospitalario o ingreso posterior en el hospital si procedían de otro hospital.

#### Protocolo de recogida de datos clínicos

La recogida de datos clínicos se realizó durante el año de recogida de muestras desde Mayo de 2010 a Abril de 2011, consultando las historias clínicas de todos los recién nacidos, así como las de sus respectivas madres en la Unidad de Codificación del hospital, clasificándose en tres categorías:

- Datos del neonato: Sexo (hombre/mujer); edad gestacional según FUR (fecha de la última regla) y parámetros ecográficos, expresado en semanas y días; peso al nacimiento; Test de APGAR al minuto 1 y 5 de vida; diagnóstico del neonato al alta.

- Datos maternos: edad; temperatura periparto, objetivada por el equipo de matronas de nuestro hospital; y resultado del cultivo microbiológico de exudado vaginal (o vagino-rectal) para la detección de *Streptococcus agalactiae* realizado durante las semanas 35 a 37 del embarazo, en los principales centros sanitarios de la Región de Murcia (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Universitario Morales Meseguer y Hospital Universitario Reina Sofía).

- Datos obstétricos: fecha/hora del parto, tipo de anestesia utilizada en el parto (epidural, raquídea, local o sin anestesia); tiempo de rotura de bolsa de membranas, en función de las horas transcurridas desde la rotura de la bolsa (menor a 12 horas, de 12 a 24 horas, o superior a 24 horas).

### Procesamiento de las muestras

Todas las muestras se analizaron de forma ciega a la clasificación en diferentes grupos de estudio y a la recogida de los datos clínicos y diagnóstico final de los neonatos.

#### *Análisis hematológico*

El análisis hematológico se realizó en tubos de hemograma con anticoagulante EDTA tripotásico, en un analizador hematológico SYSMEX XE-5000 (*Roche Diagnostics*®) con previa agitación, donde se obtuvieron datos de recuento y fórmula leucocitaria. Posteriormente, estas muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos, se separó la sangre total y el plasma, se alicuotaron por separado para la conservación en frío, y se congelaron a -80°C para su posterior procesamiento.

#### *Análisis bioquímico*

El análisis bioquímico se realizó en el plasma previamente separado del tubo de la sangre de cordón (con previa centrifugación durante 10 minutos a 3000 rpm). Los marcadores se determinaron en el analizador COBAS 6000 (*Roche Diagnostics*®), mediante un ensayo de inmunoturbidimetría (PCR) y mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (PCT y IL-6). En las técnicas empleadas también se incluyeron controles internos con concentraciones conocidas.

#### *Análisis microbiológico*

A todos aquellos pacientes ingresados en la Unidad de Neonatología con sospecha de riesgo infeccioso, se les extrajo un mínimo de 1 mL de sangre total mediante procedimientos estériles para el cultivo microbiológico convencional en frascos *BacT-Alert* (*BioMérieux*®). Sólo se sembró un frasco de cultivo de sangre para cada paciente, el cual se incubó inmediatamente, procediéndose al estudio por el Servicio de Microbiología. En caso de la positividad del hemocultivo, se aisló el microorganismo para su identificación mediante tests bioquímicos manuales. Posteriormente, se utilizó un sistema de identificación automatizado (*Vitek II*, *BioMérieux*®), que identifica el microorganismo a través de pruebas bioquímicas; y realiza antibiogramas mediante tarjetas que contienen concentraciones crecientes de los principales antibióticos, informando de la sensibilidad y resistencia a los mismos.

### Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico de los resultados, fue necesario procesarlos en una base de datos de Microsoft Excel y, posteriormente, exportarlos al programa estadístico SPSS para Windows, versión 15.0 (Chicago, Illinois, USA).

La distribución normal de las variables se comprobó mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Puesto que ninguna de ellas seguía esta distribución, se aplicaron tests no paramétricos en todos los casos.

Se analizaron las distintas variables de estudio mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Además se realizó una tabla descriptiva de las principales características del grupo de sepsis neonatal precoz (Grupo 3).

Se realizó un análisis univariante de la influencia de los principales factores de riesgo infeccioso por separado sobre los biomarcadores de sepsis en sangre de cordón para cada grupo de estudio mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* para aquellas variables con más de un parámetro semicuantitativo.

Con el fin de explorar los factores de riesgo infeccioso de los recién nacidos estudiados se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, introduciendo en el modelo inicial como variables independientes todas las aquellas medidas en escala continua, mediante el modelo de pasos sucesivos.

De igual modo, con la finalidad de conocer la probabilidad o riesgo de presentar un valor analítico considerado de riesgo, una vez categorizadas las variables cuantitativas interesadas, se realizó un análisis de regresión logística, donde las variables cuantitativas fueron recodificadas previamente en variables categóricas. Como medida de asociación, para la interpretación de los resultados se tomó como referencia la *Odds Ratio* (OR) ajustada, con su intervalo de confianza del 95%.

En todos los contrastes de hipótesis realizados con técnicas estadísticas, se aceptó la existencia de significación estadística para una confianza superior al 95%, admitiendo un valor aleatorio inferior al 5% ( $p < 0,05$ ).

## VI. RESULTADOS

### 1. Estudio descriptivo

#### - Características generales de la población de estudio.

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo en una población de 247 neonatos (140 varones, 107 mujeres), nacidos en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) entre los meses de Mayo de 2010 y Abril de 2011, de acuerdo con el objetivo específico 1 establecido.

De acuerdo a la *Tabla 1*, en las características maternas se observan 34,8% de casos con resultado positivo del test SGB; 12,2% con rotura de membranas superior a las 24 horas; 14,8% con temperatura intraparto superior a 37,5°C; y 77,9% de partos casos donde se hizo uso de anestesia epidural. En cuanto a las características neonatales, la media de edad de gestación fue de 39,6 semanas y peso al nacimiento de 3375 gramos.

*Tabla 1: Características de la población de estudio: a) características maternas y parámetros obstétricos (N= número de casos, %); b) características neonatales (media  $\pm$  SD).*

<b>a. Características maternas</b>		<b>N (%)</b>
Edad materna: 18-42 años (Media $\pm$ SD: 30,7 $\pm$ 5,6 años)		
<b>Resultado Test SGB</b>	SGB negativo	146 (63,5)
	SGB positivo	80 (34,8)
	Test no realizado	4 (1,7)
<b>Horas de rotura de membranas previas al parto</b>	<12h	70 (29,5)
	12-24h	34 (14,3)
	>24h	29 (12,2)
	Artificial	94 (39,7)
<b>Temperatura materna intraparto</b>	T <sup>a</sup> $\leq$ 37,5°C	196 (85,2)
	T <sup>a</sup> > 37,5°C	34 (14,8)
<b>Tipo de anestesia utilizada</b>	Epidural	183 (77,9)
	Raquídea/general	19 (8,1)
	Local	18 (7,7)
	Sin anestesia	15 (6,3)
<b>b. Características neonatales (N= 247)</b>		
	<b>Media <math>\pm</math> SD</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
<b>Edad de gestación (semanas)</b>	39,6 $\pm$ 1,27	35,5 – 42,1
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	3375,5 $\pm$ 458,9	2180 - 5000
<b>Test de APGAR 1 (puntuación)</b>	8,9 $\pm$ 0,6	4 - 10
<b>Test de APGAR 5 (puntuación)</b>	9,9 $\pm$ 0,3	8 - 10

En las características basales de los pacientes (Tabla 2) se observa un 22,5% de resultados positivos del test SGB, un 27% de rotura de membranas superior a las 12 horas y un 26,7% de anestesia epidural utilizada con ingreso en Neonatología, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Sí se encontraron diferencias en la variable temperatura intraparto ( $p < 0,001$ ), con un 55,9% de neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología cuyas madres tuvieron una temperatura superior a 37,5°C.

Tabla 2: Características basales de los pacientes por Ingreso en Neonatología.

Variables	Pacientes (N=247, 100%)	Ingreso en Unidad de Neonatología		
		No (N=184, 74,5%)	Sí (N=63, 25,5%)	p
<b>Sexo:</b>				
- Hombres	140 (56,7)	102 (72,9)	38 (27,1)	0,500
- Mujeres	107 (43,3)	82 (76,6)	25 (23,4)	
<b>Edad gestación</b> (mediana, IQ)	40 (39-40,6)	40 (39-40,6)	39 (39-40,5)	0,949
<b>Peso nacimiento</b> (x ± SD)	3375 ± 458	3359 ± 448	3421 ± 489	0,358
<b>Resultado test SGB:</b>				
- SGB-	146 (59,1)	107 (73,3)	39 (26,7)	0,486
- SGB+	80 (32,4)	62 (77,5)	18 (22,5)	
<b>Rotura membranas:</b>				
- <12 horas	164 (66,4)	125 (76,2)	39 (23,8)	0,616
- ≥12 horas	63 (25,5)	46 (73)	17 (27)	
<b>Tª intraparto:</b>				
- ≤37,5°C	196 (79,4)	156 (79,6)	40 (20,4)	<0,001
- >37,5°C	34 (13,8)	15 (44,1)	19 (55,9)	
<b>Tipo anestesia parto:</b>				
- Epidural	210 (85)	154 (73,3)	56 (26,7)	0,319
- Resto	37 (15)	30 (81,1)	7 (18,9)	

Las variables continuas se expresan en mediana (rango intercuartílico, RIQ), salvo que se indique.

Las variables categóricas se expresan en N (%).

En cuanto al estudio microbiológico realizado a los grupos 2 y 3 de ingreso en la Unidad de Neonatología se les solicitó un hemocultivo ante la sospecha de infección.

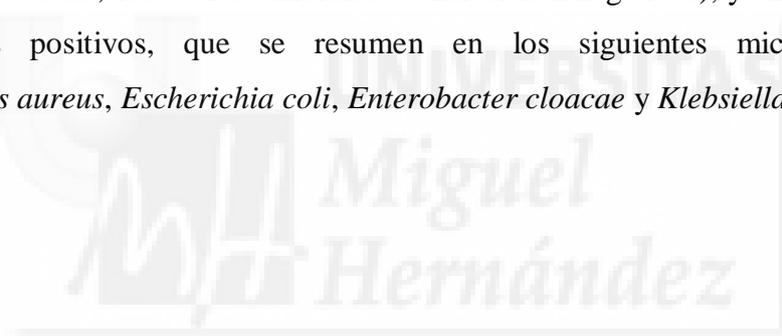
Las principales características de los microorganismos aislados mediante técnicas convencionales (hemocultivo) se pueden observar en la *Tabla 3*.

*Tabla 3. Características del resultado microbiológico (hemocultivo), expresadas en N (%).*

<b>HEMOCULTIVO</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Porcentaje %</b>
Negativo	53	82,0
SCN	3	6,6
<i>Staphilococcus aureus</i>	1	1,6
<i>Escherichia coli</i>	2	3,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,3
Total	63	100

SCN: *Staphilococo coagulasa negativo*.

En esta tabla se puede observar que del total de pruebas microbiológicas estudiadas, 53 hemocultivos fueron negativos (además de 3 hemocultivos posiblemente contaminados o SCN, los cuales también se consideraron negativos), y únicamente siete hemocultivos positivos, que se resumen en los siguientes microorganismos: *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*.



- Características generales de los grupos de estudio.

Como se ha descrito en el apartado de sujetos y método, la población fue clasificada en tres grupos de estudio, con las características que se detallan a continuación.

*1- Grupo 1: Neonatos con estudio en Maternidad*

Este grupo estuvo formado por 184 recién nacidos a término que, procedentes del paritorio o del quirófano, ingresaron en la Unidad de Maternidad para su seguimiento del recién nacido aparentemente normal; se les solicitó una analítica de urgencia (hemograma y PCR) y, ante una evolución clínica y resultados analíticos favorables, fueron dados de alta sin precisar ingreso hospitalario. En este grupo no se realizaron estudios microbiológicos, puesto que los neonatos presentaron buen estado general.

*2- Grupo 2: Neonatos con ingreso en Neonatología por sospecha de infección*

El grupo de neonatos que ingresaron en Neonatología por sospecha de infección estuvo formado por 53 recién nacidos a término que ingresaron en esta unidad en los tres primeros días de vida, y presentaron clínica y/o analítica de sospecha de infección (hemograma y PCR).

*3- Grupo 3: Neonatos con sepsis neonatal precoz*

El grupo de neonatos con sepsis neonatal precoz que ingresaron en la Unidad de Neonatología estuvo formado por 10 recién nacidos que presentaron confirmación bacteriológica de infección o sepsis clínica en las primeras 72 horas de vida.

- Descriptivo de los neonatos con sepsis neonatal precoz (Grupo 3).

El grupo de neonatos del grupo 3, por las características propias de la sepsis neonatal precoz, se describe en su totalidad en el *Anexo 2*, incluyendo datos como: antecedentes, procedencia hospitalaria, motivo de ingreso, exploración física, evolución, resultado del hemocultivo, valores de los marcadores bioquímicos en sangre de cordón, tratamiento y diagnóstico.

## 2. Estudio analítico

En el estudio analítico básico se realizó una relación de las variables cuantitativas (marcadores hematológicos y bioquímicos) en sangre de cordón (SC), de acuerdo con el objetivo específico 2.

Entre las variables cuantitativas estudiadas, las únicas donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de no ingreso (o Grupo 1) e ingreso en la Unidad de Neonatología (Grupos 2 y 3) fueron la PCT ( $p = 0,047$ ) y la IL6 ( $p < 0,001$ ) con valores superiores en el último grupo, como se recoge en la *Tabla 4*.

*Tabla 4. Relación del Ingreso en Neonatología con los marcadores hematológicos y bioquímicos (PCR, PCT e IL-6) en sangre de cordón (SC); las variables continuas se expresan en mediana (RIQ).*

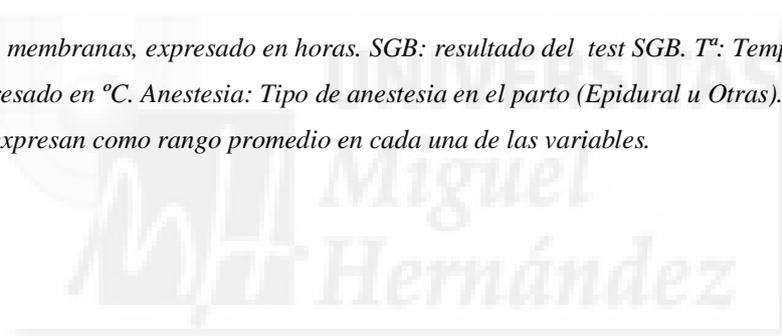
<b>Variables</b> ( <i>Marcadores en SC</i> )	<b>Pacientes</b> (N=247, 100%)	<b>Ingreso en Unidad de Neonatología</b>		
		<b>No</b> (N=184, 74,5%)	<b>Sí</b> (N=63, 25,5%)	<b>p</b>
<b>Leucocitos totales</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	15,5 (12-20,6)	15,5 (12,2-19,8)	15,7 (11,9-22,5)	0,300
<b>Neutrófilos totales</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	8,9 (7,1-12)	8,6 (7,2-11,9)	10,1 (6,9-12,5)	0,593
<b>Índice de granulocitos (IG)</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,28 (0,13-0,5)	0,26 (0,12-0,49)	0,31 (0,17-0,53)	0,908
<b>Cociente de inmaduros</b>	0,028 (0,016-0,047)	0,026 (0,015-0,05)	0,03(0,02-0,042)	0,558
<b>PCR (mg/dL)</b>	0,01 (0,0-0,03)	0,01 (0,0-0,03)	0,02 (0,0-0,03)	0,114
<b>PCT (ng/mL)</b>	0,09 (0,07-0,11)	0,085 (0,063-0,11)	0,1 (0,67-0,19)	<b>0,047</b>
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	4,39 (2,11-13,6)	3,86 (1,86-7,84)	25,8 (3,8-290,2)	<b>&lt;0,001</b>

En la *Tabla 5* se puede observar la relación que existe entre los marcadores de sepsis que se están estudiando en sangre de cordón con los diferentes factores de riesgo infeccioso en el momento del parto, en función del grupo de estudio (objetivo específico 3). Se observa que las diferencias entre los grupos se dan principalmente en dos marcadores bioquímicos, la PCT y la IL-6. En primer lugar respecto a la PCT, existen diferencias entre los tres grupos de estudio cuando la rotura de membranas es superior a 12 horas ( $p=0,001$ ), el resultado del test SGB es negativo ( $p=0,001$ ) y cuando el tipo de anestesia utilizada en el parto es epidural ( $p=0,005$ ). Respecto a la IL-6, se encontraron diferencias en casi todos los casos con un valor de  $p$  muy próximo a 0,001, excepto en resultado positivo del test SGB y otro tipo de anestesia en el parto.

*Tabla 5. Relación de los marcadores hematológicos y bioquímicos en sangre de cordón entre los grupos de estudio (G1, G2, G3) y los factores de riesgo infeccioso.*

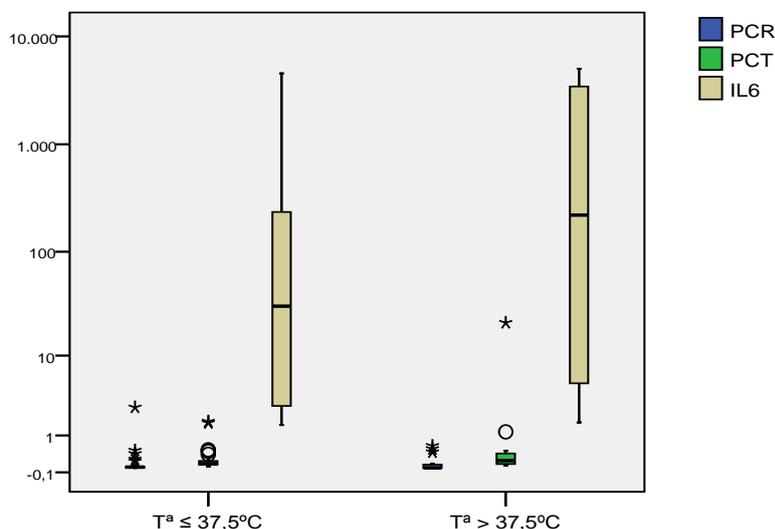
*RPM: rotura de membranas, expresado en horas. SGB: resultado del test SGB. T<sup>a</sup>: Temperatura materna intraparto, expresado en °C. Anestesia: Tipo de anestesia en el parto (Epidural u Otras).*

*Los valores se expresan como rango promedio en cada una de las variables.*



Variables	Grupos	RPM (h)		SGB		T <sup>a</sup> (°C)		Anestesia	
		<12h	≥12h	SGB-	SGB+	≤37,5	>37,5	Epid	Otras
Leucocitos totales	G1	69,4	27,4	60,4	35,7	84,5	13,9	87,3	18,3
	G2	72,9	34,6	78,1	27,6	93,9	14,8	98,3	14,5
	G3	58,5	30,5	50,3	13	69,5	16	84,8	12,5
	<i>p</i>	0,701	0,409	0,063	0,13	0,473	0,916	0,489	0,594
Neutrófilos totales	G1	68,8	27,6	60,9	34,4	83,9	13,9	86,8	18,4
	G2	73,5	33,1	75,1	30,1	95,2	14,3	98,2	14
	G3	65,6	36	58,6	30	75,8	18	92,9	12,5
	<i>p</i>	0,841	0,497	0,193	0,749	0,483	0,734	0,475	0,547
IG	G1	69,9	26,4	59,8	35,8	84,6	13,2	86,6	18,2
	G2	68,7	35	77,5	25,1	90,3	14,9	95,9	13,9
	G3	64,9	50	69,8	24,8	83,7	18,7	107,7	15,3
	<i>p</i>	0,942	0,053	0,078	0,175	0,854	0,57	0,363	0,682
Cociente inmaduros	G1	69,9	27,1	59,5	35,7	85,2	12,2	87,3	17,6
	G2	68,8	33,7	78,3	24,9	86,3	16,5	95,7	14,1
	G3	66,6	43	71,5	28	89,5	16,7	98,2	22,5
	<i>p</i>	0,974	0,227	0,054	0,201	0,973	0,373	0,611	0,616
PCR	G1	78,2	30,6	70,2	40,4	94,8	15,8	101,5	19,1
	G2	95,5	34,2	82,8	37,2	109,4	18,6	112,8	18,7
	G3	99,4	48,3	82,1	70,8	133,1	20,2	139,3	19
	<i>p</i>	0,094	0,302	0,24	0,117	0,099	0,588	0,114	0,997
PCT	G1	80,4	27,1	66,7	40,7	96,2	14,7	98,4	19,6
	G2	95,5	46,9	96,4	42,9	113,2	21,1	130,4	22,3
	G3	61,1	32,8	54,6	14,8	73,8	12,3	92,8	1,5
	<i>p</i>	0,131	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,267	0,157	0,134	<b>0,005</b>	0,055
IL-6	G1	71,4	27,4	60,4	39,2	89,2	12,5	91,7	17,6
	G2	118,1	46,6	113,2	41,7	132,5	22,9	143,9	28,6
	G3	117,4	27,5	76,5	72,5	146,5	13,7	137,9	16,8
	<i>p</i>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,129	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,098

Gráficamente, a modo de ejemplo (*Figura 1*), se puede observar que existen diferencias en el factor de riesgo temperatura materna intraparto, en concreto con los valores de la IL-6 en sangre de cordón.



*Figura 1. Distribución de los marcadores bioquímicos de sepsis (PCR, PCT e IL-6) en sangre de cordón en función de la temperatura materna intraparto.*

### 3. Análisis multivariante

En primer lugar, según los resultados obtenidos en los apartados anteriores, se realizó un análisis multivariante de los principales factores de riesgo sobre la IL-6 en sangre de cordón en los neonatos que ingresaron en Neonatología (N=63), puesto que en este parámetro es donde se encontraban más diferencias significativas entre los grupos de estudio, pudiendo así ayudar a alcanzar los objetivos señalados (objetivo específico 4).

Para ello, se empleó el método de pasos sucesivos, siendo la temperatura materna intraparto la única con diferencias significativas ( $p= 0,004$ ), siendo excluidas las variables: rotura de membranas, resultado SGB materno y tipo de anestesia.

Por último, para estudiar la probabilidad o riesgo de presentar un valor analítico considerado de riesgo, se realizó un análisis de regresión logística, tomando como referencia la *Odds Ratio* ajustada, con un intervalo del 95%.

Este análisis se estudió en los neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología (grupo de sospecha de infección y en el de sepsis neonatal precoz) con un total de 63 neonatos, con unos valores de los marcadores de sepsis ya considerados anteriormente por otros autores y tomados como punto de corte para establecer el riesgo relativo, puesto que en éstos se encontraron diferencias significativas.

Según los valores que se muestran a continuación, se establecieron unos puntos de corte para cada uno de los marcadores bioquímicos, en el caso de la PCT según *Joram y cols.* el punto de corte fue de 0,5 ng/mL; y según los autores *Cernada y cols.* en un estudio más reciente, el valor de punto de corte para la PCR fue de 0,1 mg/dL y para la IL-6 de 250 pg/mL (16;23).

**PCR= 0,1 mg/dL, PCT= 0,5 ng/mL, IL-6= 250 pg/mL.**

En la *Tabla 6* se puede observar un riesgo relativo de que se produzca ingreso en la Unidad de Neonatología en casos de sospecha infecciosa de 5 veces para la PCR y 17 veces para la IL-6, en función de los valores de los marcadores establecidos por estudios previos.

*Tabla 6. Variables de la regresión logística aplicada a los neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología (Grupos 2 y 3), utilizando los puntos de corte descritos en la bibliografía (N= 53).*

<b>Variables</b>	<b>Riesgo relativo (RR)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>PCR</b>	<b>5,091</b>	1,41-18,31
<b>PCT</b>	0,149	0,02-1,07
<b>IL-6</b>	<b>17,644</b>	7,23-43,06

## VII. DISCUSIÓN

Una de las principales limitaciones de este estudio ha sido el escaso número de pacientes incluido en el grupo de sepsis neonatal precoz, dada la dificultad en el diagnóstico la inespecificidad de los síntomas, así como la administración de tratamiento antibiótico a la madre ante la sospecha de riesgo infeccioso. Además, no se pudieron completar todos los datos clínicos maternos, por falta o ausencia de información en las historias clínicas consultadas en la Unidad de Codificación, puesto que éstas no estaban recogidas en formato digital o no estaban reunidos esos datos.

Por otro lado, la inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los pacientes, ya que en la obtención de las muestras se empleó aquellas muestras que se analizan en la Sección de Banco de sangre en el Servicio de Hematología para la determinación del grupo sanguíneo del neonato. Sólo han tenido acceso a los datos clínicos, los facultativos del Servicio de Análisis Clínicos y Neonatología que han participado, asegurando la confidencialidad de los mismos, estableciendo el protocolo pertinente para ello.

En este estudio se ha realizado la determinación de los marcadores de sepsis en sangre de cordón, ya que en los protocolos establecidos en las unidades de Neonatología se evalúa al recién nacido con sospecha de sepsis en función, principalmente, de la clínica observada en el neonato y, además, en función de los parámetros hematológicos y bioquímicos (PCR) en las primeras 24 horas de vida después del nacimiento.

Respecto a los parámetros bioquímicos, en una reciente monografía (24), la Sociedad Americana de Pediatría ya no incluye el uso de estos parámetros (PCR o PCT) para la evaluación de sepsis neonatal precoz, utilizando únicamente el resultado microbiológico del hemocultivo al nacimiento y el recuento leucocitario y plaquetar; por lo que se han considerado oportunos los objetivos de este estudio, cuya finalidad es anticiparse a un diagnóstico rápido para la instauración antibiótica adecuada. Si bien hay múltiples trabajos que han estudiado el papel de IL-6 sérica como marcador de sepsis precoz (19), su corta vida media limita su utilidad en este sentido pasadas las primeras 6-12 horas de la infección (25), por lo que si su determinación se retrasa hasta que aparezcan las manifestaciones clínicas, es posible que en más de una ocasión los niveles séricos sean muy bajos y/o indetectables y no reflejen de forma fidedigna el curso de la sepsis.

En primer lugar, hay que señalar que la implantación de los programas de prevención e instauración de profilaxis antibiótica en mujeres embarazadas con factores de riesgo infeccioso puede ser causa de la baja incidencia de sepsis neonatal precoz hallada en nuestro estudio, en comparación con otros trabajos (26), por lo tanto, el escaso número de pacientes incluidos en este grupo ha podido influir en los resultados obtenidos.

La clasificación en tres grupos de estudio más próxima corresponde con la de otros autores como *Cancelier y cols.* (27), donde se estudian dos grupos; uno, donde se incluyen neonatos con sepsis confirmada bacteriológicamente y neonatos con alta probabilidad de sepsis por factores de riesgo de infección asociados, y un segundo grupo considerado como grupo control, o neonatos con factores de riesgo de infección, pero sin desarrollar sepsis neonatal.

Por otro lado, en un estudio realizado por *Beeram y cols.* (28), se evaluaron los parámetros hematológicos en sangre de cordón además de hemocultivos realizados en este tipo de muestra, en comparación con estos mismos en sangre neonatal para el cribado de SGB. Se observaron diferencias estadísticas del recuento de la serie blanca en sangre de cordón, con valores más elevados, respecto a de la sangre del neonato.

Los resultados microbiológicos de los hemocultivos, en los casos de sepsis neonatal precoz confirmada, coinciden de alguna forma con la literatura descrita, ya que como se muestra en algunos estudios los patógenos más comunes incluyen *Escherichia coli* o *Staphylococcus spp.* (29). En nuestro estudio, en el grupo de sepsis neonatal precoz de diez pacientes incluidos, en siete de ellos se obtuvo hemocultivo positivo; pero hay que subrayar el hecho de que en tres recién nacidos no se consiguió aislar ningún microorganismo, pero sí fueron diagnosticados como sepsis neonatal precoz sin confirmación bacteriológica, debido a la clínica de sepsis que presentaban.

No obstante, en un reciente estudio (30) realizado por *Weston y cols.*, en el que se realizó una estimación de la mortalidad por sepsis neonatal precoz en Estados Unidos en la era de la prevención de SGB, se llegó a la conclusión de que, a pesar de la fuerte puesta en marcha a nivel internacional de las guías de prevención de SGB (31), éste sigue siendo el principal causante etiológico, seguido muy de cerca por *Escherichia coli*. En nuestro estudio, dado el escaso número de casos confirmados de sepsis neonatal precoz, no se pueden confirmar estos datos al respecto.

Como ya se ha comentado, existen varios factores de riesgo infeccioso asociados tanto al neonato como a la madre, que pueden tener mayor o menor influencia en los marcadores de sepsis en el estudio de la sepsis neonatal precoz.

En el trabajo, se decidió establecer como punto de corte una temperatura de 37,5°C, puesto que existen trabajos donde establecen fiebre materna intraparto en 38°C (32;33), y otros en 37,5°C como factor de riesgo 6,5 veces superior de desarrollar sepsis neonatal precoz relacionada con el microorganismo SGB comparado con mujeres sin este factor de riesgo (34), o en el reciente estudio de la evaluación de la anestesia epidural como factor independiente en la fiebre neonatal (35); por lo que finalmente se estableció la temperatura más baja para incluir a mujeres que tuvieron febrícula durante el parto.

En el trabajo de *Mathai y cols.* (33), se encontró que tanto la fiebre intraparto materna, como la rotura prematura de membranas y el trabajo prolongado durante el parto, se asociaron significativamente con valores de PCR en sangre de cordón superiores a 6 mg/dL. Estos resultados no coinciden con los de este trabajo, ya que en el nuestro, de los marcadores bioquímicos de sepsis, únicamente la PCT y la IL-6 se asociaron a los diferentes factores de riesgo infeccioso (rotura de membranas, fiebre materna intraparto, resultado del test SGB y tipo de anestesia utilizada en el parto) cuando se comparaban los diferentes grupos de estudio, encontrando diferencias significativas en la mayoría de los casos (tabla 5), como apuntan otros estudios (36).

En cuanto a la positividad del test de SGB que se realiza a las madres en las últimas semanas de embarazo, se ha considerado como un factor de riesgo menor, ya que suponemos que en todos estos casos de resultados positivos, se administró tratamiento antibiótico profiláctico, aunque desconocemos el cumplimiento total en estas pacientes. Así pues como ya se ha comentado, en este trabajo existe relación entre el resultado positivo de SGB en las madres de los neonatos con sospecha infecciosa con la IL-6.

En el modelo logístico de regresión, se empleó el grupo de sospecha de infección por la presencia de altas concentraciones de los marcadores bioquímicos en sangre de cordón, y por la influencia que ciertos factores de riesgo ejercían sobre éstos; a este grupo se añadió el grupo de sepsis neonatal precoz debido al escaso número que componía este último grupo. Como ya se ha dicho, se emplearon los puntos de corte ya establecidos previamente (23), ya que se consideró que se ajustaban a la población de estudio y a la finalidad del trabajo.

Por un lado, se obtuvo un *Riesgo Relativo* para la PCR en sangre de cordón de 5,09 y, por otro lado, para la IL-6 fue de 17,64; lo que significa que el aumento de la IL-6 por encima del punto de corte establecido (250 pg/mL) incrementa 17 veces el riesgo relativo de pertenecer al grupo de sospecha de sepsis, lo que puede ayudar a discriminar a neonatos que hay que evaluar en el momento de analizar la sangre de cordón. Aunque, por otro lado, no implica que vayan a desarrollar sepsis, quizás porque al ser ingresados en la Sección de Neonatología comienza la instauración del tratamiento antibiótico.

En este sentido, en estudios como el realizado por *Cancelier y cols.* (27) se ha podido observar que algunas citoquinas como la IL-6 o la IL-10 están asociadas de forma independiente a la sepsis neonatal. Y en el caso de la PCT, *López Sastre y cols.* ya concluyeron que no era suficientemente seguro como marcador único de sepsis, pero podría ser de utilidad como parte de una evaluación más completa (37).

Con todo esto se concluye que la determinación de estos marcadores en sangre de cordón, en especial los marcadores bioquímicos (y concretamente, PCT y IL-6), podría ser de utilidad en la predicción del ingreso en la Unidad de Neonatología, en los casos en los que exista sospecha de infección, debido al carácter tan inespecífico de la sintomatología de la sepsis neonatal precoz.

No obstante, se necesitan estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que validen estos resultados y evalúen de forma secuencial las concentraciones de los distintos marcadores en la sepsis neonatal precoz. Hasta que se disponga de nuevos estudios, la valoración de los distintos marcadores de infección neonatal debería ser analizada con precaución y de forma individualizada.

Dado que la sangre del cordón umbilical obtenida durante parto constituye un método de muestreo no invasivo, la determinación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz (38-40), podría ser útil desde el punto de vista clínico, no sólo para ayudar en el manejo de los pacientes con alto riesgo de sepsis, sino también para reducir el riesgo de complicaciones en posibles casos críticos como bajo peso al nacimiento, prematuridad, etc.

## VIII. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer de este estudio se enumeran a continuación:

1. La determinación de algunos marcadores bioquímicos de sepsis en muestras de sangre de cordón (en concreto, la IL-6) puede ser útil en la predicción de ingreso en la Unidad de Neonatología en casos de sospecha de sepsis neonatal precoz.

2. Los marcadores hematológicos en sangre de cordón no han demostrado ser predictores de ingreso en la Unidad de Neonatología, y además no se relacionan con los factores de riesgo infeccioso estudiados.

3. La temperatura materna intraparto ha sido el factor de riesgo con mayor influencia sobre la IL-6 en los grupos de estudio que ingresaron en la Unidad de Neonatología, aunque los otros factores de riesgo infeccioso (rotura de membranas, resultado del test SGB y tipo de anestesia utilizada en el parto) también son considerables en las poblaciones susceptibles de estudio.



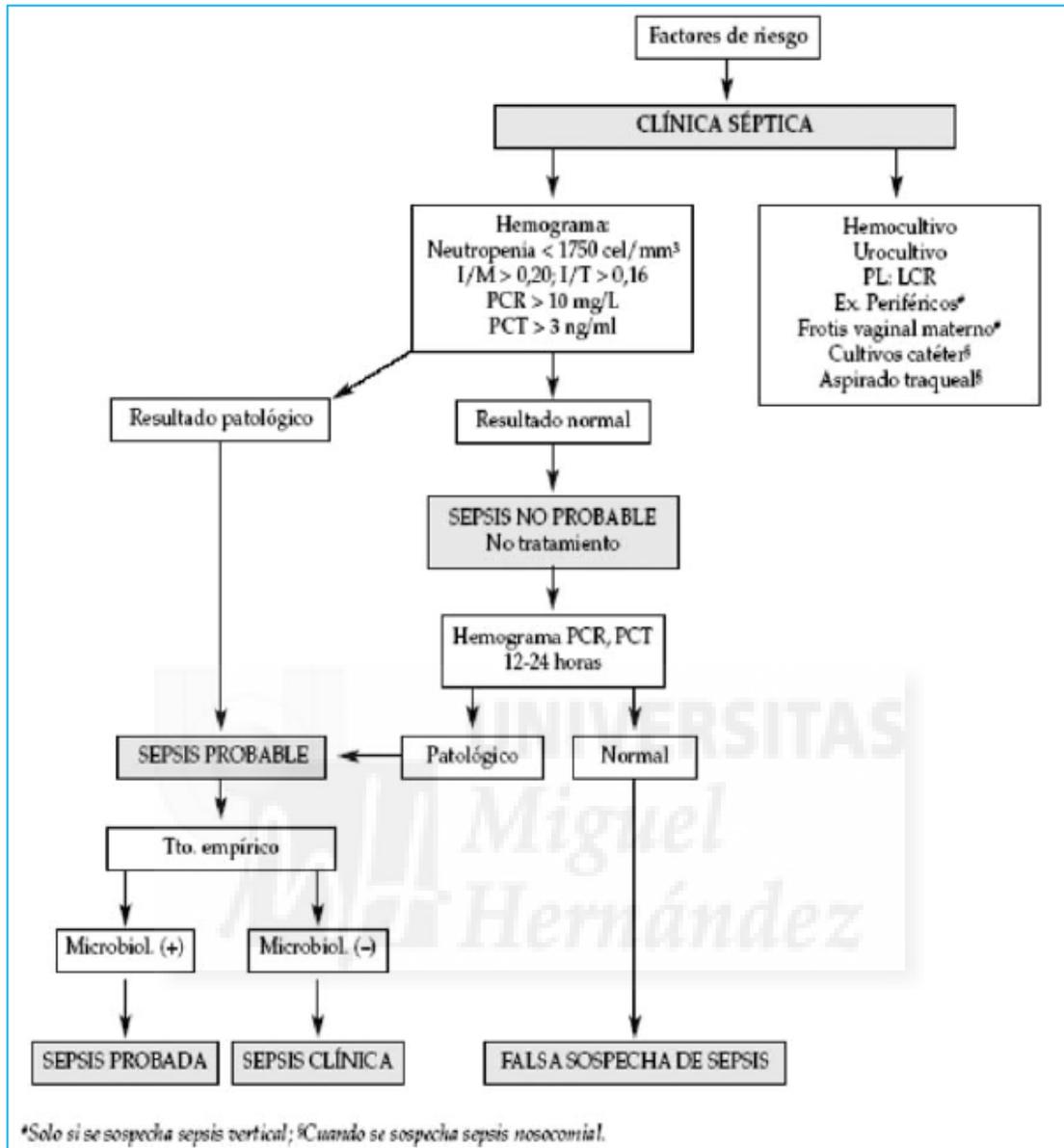
## IX. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Lam HS, Ng PC. Biomarkers in neonatal infection. *Biomark Med* 2007 Jun;1 (1):133-43.
- (2) Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006 Apr;18 (2):125-31.
- (3) Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview. *Mymensingh Med J* 2006 Jan;15 (1):108-14.
- (4) Adair CE, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ* 2003 Aug 5;169 (3):198-203.
- (5) Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol* 2004 Nov;104 (5 Pt 1):1062-76.
- (6) Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 15;41 (6):839-47.
- (7) Tapia IJ, Reichhard TC, Saldias RM et al. [Neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotic prophylaxis]. *Rev Chilena Infectol* 2007 Apr;24 (2):111-6.
- (8) Huggett R, Kimerle R, Mehrle P, Bergman H. Biochemical, physiological, and histological markers of anthropogenic stress. Lewis Pub; 1993.
- (9) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010 Sep;126 (3):443-56.
- (10) Campos DP, Silva MV, Machado JR, Castellano LR, Rodrigues V, Barata CH. Early-onset neonatal sepsis: cord blood cytokine levels at diagnosis and during treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2010 Nov;86 (6):509-14.
- (11) Santana C, Guindeo MC, Gonzalez G, Garcia-Munoz F, Saavedra P, Domenech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2001 Oct;90 (10):1176-81.
- (12) Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2007 Feb;61 (2):222-7.
- (13) Weber TR, West KW, Grosfeld JL. Broviac central venous catheterization in infants and children. *Am J Surg* 1983 Feb;145 (2):202-4.
- (14) Yoon BH, Romero R, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 Aug;14 (2):85-90.
- (15) Dollner H, Vatten L. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol* 2001 Dec;54 (12):1251-7.

- (16) Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 Jan;91 (1):F65-F66.
- (17) Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol* 2007 Feb;65 (2):171-5.
- (18) Perafán M. Fisiopatología de la sepsis. *Tópicos de Medicina Intensiva* 3.2003. p. 71-9.
- (19) Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003 Jan;49 (1):60-8.
- (20) Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, Korakaki E, Bossios A, Galanakis E, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 Jul;84 (7):632-8.
- (21) Weitkamp J, Ascher J. Diagnostic use of PCR in assessment of neonatal sepsis. *Neoreviews ed.* 2005. p. e508-e514.
- (22) García del Río M, Lastra G, Medina A, Sánchez-Tamayo T. Protocolo diagnóstico de infección. *www se-neonatal es 2015. Protocolos de Neonatología de la SEN (SEN AEP).*
- (23) Cernada M, Badia N, Modesto V, Alonso R, Mejias A, Golombek S, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2011 Dec 24.
- (24) Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement-Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011 Sep;128 (3):611-6.
- (25) Procionoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2004 Sep;80 (5):407-10.
- (26) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002 Aug 16;51 (RR-11):1-22.
- (27) Cancelier AC, Petronilho F, Reinke A, Constantino L, Machado R, Ritter C, et al. Inflammatory and oxidative parameters in cord blood as diagnostic of early-onset neonatal sepsis: a case-control study. *Pediatr Crit Care Med* 2009 Jul;10 (4):467-71.
- (28) Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988 May;112 (5):761-7.

- (29) Juncosa T, Bosch J, Dopico E, Guardia C, Lite J, Sierra M, et al. [Neonatal infection by *Streptococcus agalactiae*. Multicenter study in the area of Barcelona, Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998 Aug;16 (7):312-5.
- (30) Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Nov;30 (11):937-41.
- (31) Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009 Jun 18;360 (25):2626-36.
- (32) Greenwell EA, Wyshak G, Ringer SA, Johnson LC, Rivkin MJ, Lieberman E. Intrapartum temperature elevation, epidural use, and adverse outcome in term infants. *Pediatrics* 2012 Feb;129 (2):e447-e454.
- (33) Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergstrom S. Is C-reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection? *Indian Pediatr* 2004 Sep;41 (9):895-900.
- (34) Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010 Nov 19;59 (RR-10):1-36.
- (35) Agakidis C, Agakidou E, Philip TS, Murthy P, John LD. Labor epidural analgesia is independent risk factor for neonatal pyrexia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Sep;24 (9):1128-32.
- (36) Kurokawa CS, Hashimoto M, de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Golin MA, Peracoli JC, et al. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes. *Turk J Pediatr* 2013 Nov;55 (6):598-605.
- (37) Lopez Sastre JB, Perez SD, Roques S, V, Fernandez CB, Coto Cotallo GD, Krauel V, X, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006;6:16.
- (38) Cizmeci MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatli MM. Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. *Med Hypotheses* 2014 Mar;82 (3):310-2.
- (39) Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer* 2014 Jan;22 (1):269-77.
- (40) Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, Sathya NP et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. *PLoS One* 2013;8 (7):e68426.
- (41) Lopez Sastre JB, Fernandez CB, Coto Cotallo GD, Ramos AA. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr* 2005 Apr;94 (4):451-7.

ANEXO 1. Algoritmo diagnóstico de sepsis neonatal vertical (41).



ANEXO 2. Características descriptivas del grupo de estudio de neonatos con sepsis neonatal precoz (Grupo 3).

- **Neonato 1:**

Antecedentes	Madre: SGB- (fiebre intraparto), APGAR: 9/10, rotura de membranas: 13h
Procedencia	Maternidad (23 horas de vida)
Motivo de ingreso	Sospecha de infección, cianosis, estridor inspiratorio
Exploración	Buen estado general
Evolución	Al 3 <sup>er</sup> día taquicardia supraventricular (Síndrome <i>Wolf-Parkinson-White</i> )
Hemocultivo	<b><i>Staphilococcus aureus</i></b>
Marcadores en SC	<b>PCR: 0,06 mg/dL, PCT: 0,104 ng/mL, IL-6: 7,3 pg/mL</b>
Tratamiento	Sí
Diagnóstico	Bacteriemia Staphilocócica, Síndrome <i>Wolf-Parkinson-White</i>

- **Neonato 2:**

Antecedentes	Madre: SGB no consta, APGAR: 9/10, rotura membranas: 10h
Procedencia	Quirófano (3 días de vida)
Motivo de ingreso	Hipoglucemia
Exploración	Regular estado general (Pasa a UCI Neonatal)
Evolución	Sepsis por <i>Klebsiella</i> (4 <sup>o</sup> día), shock séptico, fallo multiorgánico secundario
Hemocultivo	<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>
Marcadores en SC	<b>PCR: 0,04 mg/dL, PCT: 0,056 ng/mL, IL-6: 6,09 pg/mL</b>
Tratamiento	Sí (18 días)
Diagnóstico	Sepsis por <i>Klebsiella</i> , shock séptico, fallo multiorgánico 2 <sup>ario</sup>

- **Neonato 3:**

Antecedentes	Madre: SGB+ (diabética), APGAR: 9/10, rotura membranas: 7h
Procedencia	Quirófano (1 hora de vida)
Motivo de ingreso	Glucemia= 33 mg/dL
Exploración	Buen estado general
Evolución	Hipoglucemia, sepsis por <i>Enterobacter/Klebsiella</i> (fiebre 39,3°C a los 3 días)
Hemocultivo	<b><i>Enterobacter spp., Klebsiella pneumoniae</i></b>
Marcadores en SC	<b>PCR: 0,05 mg/dL, PCT: 0,065 ng/mL, IL-6: 55,4 pg/mL</b>
Tratamiento	Sí (10 días)
Diagnóstico	Hipoglucemia, sepsis por <i>Klebsiella/Enterobacter</i>

- **Neonato 4:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB no realizado, APGAR: 9/10, rotura membranas: 10h
<i>Procedencia</i>	Paritorio (2-3 horas de vida)
<i>Motivo de ingreso</i>	Glucemia= 36 mg/dL, Coombs directo positivo (hiperbilirrubinemia)
<i>Exploración</i>	Buen estado general
<i>Evolución</i>	Sospecha infección
<i>Hemocultivo</i>	<b><i>Escherichia coli</i></b>
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,0 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,189 ng/mL, <b>IL-6:</b> 5,68 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí (7 días)
<i>Diagnóstico</i>	Hipoglucemia, infección por <i>Escherichia coli</i> , Hiperbilirrubinemia

- **Neonato 5:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB+ (fiebre intraparto), APGAR: 9/10, rotura membranas: 7h
<i>Procedencia</i>	Maternidad (22 horas de vida)
<i>Motivo de ingreso</i>	Glucemia = 23 mg/dL, mala tolerancia oral
<i>Exploración</i>	Buen estado general
<i>Evolución</i>	Flebitis en mano derecha, pico febril a las 36h, coagulopatía y trombopenia
<i>Hemocultivo</i>	<b><i>Escherichia coli</i></b> (en hemocultivo y cultivo de pus de absceso)
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,02 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,086 ng/mL, <b>IL-6:</b> 6,62 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí (15 días)
<i>Diagnóstico</i>	Hipoglucemia, sepsis por <i>Escherichia coli</i> , coagulopatía y trombopenia 2 <sup>as</sup> , absceso secundario en mano derecha

- **Neonato 6:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB no consta, Coombs indirecto positivo, APGAR: 9/9
<i>Procedencia</i>	Maternidad (12 horas de vida)
<i>Motivo de ingreso</i>	Distrés respiratorio, quejido e isoimmunización
<i>Exploración</i>	Poca ventilación (regular estado general), clínica de sepsis
<i>Evolución</i>	Distrés respiratorio 2 <sup>anio</sup> , sospecha sepsis neonatal, shock 2 <sup>anio</sup> , ictericia
<i>Hemocultivo</i>	<b>Negativo</b>
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,03 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,09 ng/mL, <b>IL-6:</b> 26,5 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí (10 días)
<i>Diagnóstico</i>	Madre con Coombs indirecto positivo, distrés respiratorio, Sepsis precoz (germen desconocido), ictericia

- **Neonato 7:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB+, APGAR: 7/9, rotura de membranas: 7h
<i>Procedencia</i>	Maternidad (12 horas)
<i>Motivo de ingreso</i>	Fiebre, quejido, leucopenia y acidosis mixta
<i>Exploración</i>	Mal estado general
<i>Evolución</i>	Posible sepsis, coagulopatía, leucopenia y neutropenia
<i>Hemocultivo</i>	<b>Negativo</b>
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,03 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,066 ng/mL, <b>IL-6:</b> 21,6 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí (14 días)
<i>Diagnóstico</i>	Sepsis clínica sin confirmación bacteriológica

- **Neonato 8:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB- (fiebre), APGAR: 9/10, rotura membranas: 10h
<i>Procedencia</i>	Maternidad (30 horas de vida)
<i>Motivo de ingreso</i>	Fiebre 38,3°C, sin otros síntomas, PCR = 11,9 mg/dL, anemia
<i>Exploración</i>	Clínica de sepsis (regular estado general)
<i>Evolución</i>	Favorable
<i>Hemocultivo</i>	<b>Negativo</b>
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,0 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,067 ng/mL, <b>IL-6:</b> 3,42 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí
<i>Diagnóstico</i>	Sepsis clínica sin confirmación bacteriológica

- **Neonato 9:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB-, APGAR: 9/10, rotura de membranas: 0h
<i>Procedencia</i>	Quirófano (2 horas de vida)
<i>Motivo de ingreso</i>	Bajo peso al nacer, malformaciones por Síndrome de Down
<i>Exploración</i>	Buen estado general
<i>Evolución</i>	Sepsis asintomática, síndrome de Down, RN pretérmino (RNPT)
<i>Hemocultivo</i>	<b><i>Klebs pneumoniae</i></b>
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,01 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,036 ng/mL, <b>IL-6:</b> 9,29 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí
<i>Diagnóstico</i>	Sepsis por <i>Klebsiella</i> , asintomática, síndrome de Down, RNPT

- **Neonato 10:**

<i>Antecedentes</i>	Madre: SGB no realizado, APGAR: 9/10, rotura membranas: 6h
<i>Procedencia</i>	Maternidad (3 días de vida)
<i>Motivo de ingreso</i>	Sospecha sepsis (ingreso UCI a los 4d), ictericia precoz (<24h)
<i>Exploración</i>	Regular estado general
<i>Evolución</i>	Clínica sepsis, hiperbilirrubinemia, sospecha crisis neurológica
<i>Hemocultivo</i>	<b><i>Enterobacter spp</i></b>
<i>Marcadores en SC</i>	<b>PCR:</b> 0,01 mg/dL, <b>PCT:</b> 0,041 ng/mL, <b>IL-6:</b> 1,5 pg/mL
<i>Tratamiento</i>	Sí
<i>Diagnóstico</i>	Sepsis por <i>Enterobacter spp.</i> , ictericia, depresión neurológica, anemia y coagulopatía secundaria