

REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

Mesa Redonda: Diagnóstico clínico en Pediatría

Marcadores biológicos de infección neonatal

M. COSTA ROMERO

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es uno de los cuadros más frecuentes en la etapa neonatal. Según datos del Grupo Castrillo, la incidencia de sepsis vertical en 2008 fue 1,08 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos y la de sepsis nosocomial 2,1%, llegando al 15,6% entre los recién nacidos menores de 1.500 gramos. A pesar de la alta incidencia y, en ocasiones, extrema gravedad de las infecciones, la definición de "sepsis neonatal" continúa siendo uno de los grandes retos de la medicina actual. Por ese motivo, en los últimos años se han llevado a cabo múltiples consensos y reuniones e incluso se han desarrollado nuevos términos (SIRS y PIRO), pero los criterios y definiciones resultantes aún poseen una especificidad insuficiente, lo que favorece diagnósticos erróneos, sobretratamiento y dificulta la comparación de estudios.

El papel del clínico frente a un neonato con sospecha de sepsis es uno de los desafíos más frecuentes y difíciles de la práctica clínica diaria en Neonatología. La sintomatología es muy inespecífica y puede ser provocada por circunstancias diferentes de una infección, los marcadores de infección son, generalmente, tardíos y tienen ciertas características que limitan su utilización y el hemocultivo, que debería ser el patrón oro, además de ser una técnica tardía, no está exento de resultados erróneos. Por estas razones, y dada la gravedad de la sepsis en los más pequeños, la tendencia habitual es iniciar el tratamiento antibiótico aun sin poseer la certeza absoluta de la presencia de una infección. De hecho, actualmente se estima que por cada recién nacido infectado se trata un número mucho mayor de neonatos sanos (entre 11 y 30 según las series)

Por estos motivos, es fundamental poseer una batería de marcadores de sepsis neonatal precoces, fiables y que tengan las mínimas interferencias, es decir, que no se vean afectados por la edad gestacional, la edad cronológica o la existencia de ciertos factores de riesgo. Otras características que se deben exigir a un buen marcador de sepsis son la validez (adecuadas sensibilidad y especificidad), rapidez, seguridad (valor predictivo positivo [VPP] y valor predictivo negativo [VPN]), reproducibilidad, sencillez, que posea mínimos efectos adversos y ser económicamente soportable. En una enfermedad potencialmente grave como la sepsis neonatal, los falsos negativos pueden retrasar el diagnóstico, y los falsos positivos favorecer el sobretratamiento. Tanto la sensibilidad como la especificidad buscan reducir estos resultados erróneos. La primera localiza los pacientes con sepsis y, un resultado negativo, permite interrumpir el tratamiento antibiótico. Una especificidad elevada (mayor del 85%) garantiza una tasa de falsos positivos reducida que permite tratar únicamente a aquellos niños realmente infectados, limitando así el uso de antibióticos. Un VPN alto o un cociente de probabilidades negativo (likelihood ratio) bajo (menor de 0,2), permite descartar la infección con seguridad.

No obstante, encontrar un marcador idóneo y conocer sus valores de normalidad no es fácil en la etapa neonatal, en especial en los primeros días de vida. Múltiples procesos metabólicos, hormonales e inmunológicos varían en las primeras horas de vida, por lo que determinar las concentraciones normales de todos ellos es una tarea ardua. La determinación de puntos de corte de cualquier marcador es un objetivo de numerosos trabajos, si bien los resultados

Correo electrónico: marta_costar@yahoo.es

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

pocas veces coinciden. La razón de esta disyunción se encuentra en un diseño heterogéneo de los estudios (diferentes tamaños muestrales, extracciones seriadas o únicas, diferentes métodos de análisis, etc.) y en el uso de distintas técnicas de laboratorio.

MARCADORES DE INFECCIÓN

Los datos de laboratorio operativos y más frecuentemente utilizados en el momento actual son los siguientes:

Recuento y fórmula leucocitaria.

Durante la etapa neonatal los límites del recuento leucocitario, porcentaje de formas inmaduras o de neutrófilos, y los índices derivados de los mismos son muy variables, pudiendo observarse leucocitosis franca o leucopenia sin relación a infecciones. Los valores de normalidad son diferentes a lo largo de las primeras horas de vida y existen múltiples circunstancias (factores maternos, obstétricos y neonatales) que pueden alterar su valor. Se ha observado una importante variabilidad interindividual en ausencia de infección que depende de la edad del niño, de la patología concomitante (las situaciones estresantes como neumotórax, convulsiones, parto difícil... pueden aumentar las cifras de neutrófilos) e incluso en relación a extracción de la muestra sanguínea, variando si es arterial o venosa. Con esto se concluye que el VPP de una cifra anormal de leucocitos es escaso, si bien aumenta si se realizan hemogramas seriados.

Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda son proteínas inespecíficas producidas, en su mayoría, en el hígado o secretadas por leucocitos ante infecciones, traumatismos e inflamación. El estímulo para su síntesis procede de citocinas como la interleucina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tisular alfa (FNT alfa). Aunque la mayor parte no son específicas de las infecciones son muy utilizadas en el diagnóstico precoz de las mismas. Las más utilizadas en la práctica clínica habitual son la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la interleucina 6 (IL6).

Proteína C Reactiva

La PCR es una proteína plasmática sintetizada en el hígado tras el estímulo de diversas citocinas, siendo IL-6 la más importante. Comienza a elevarse a las 8-12 horas del inicio de la infección, aumentando progresivamente a lo largo de las siguientes 24-72 horas con independencia del inicio del tratamiento antibiótico. Su concentración plasmática está

determinada por la velocidad de síntesis, que refleja la inflamación secundaria a la presencia de la infección, y por su vida media. Si el tratamiento es efectivo se observa un descenso progresivo de los valores hasta su negativización, siendo, por tanto, un buen marcador de la respuesta al antibiótico y permitiendo acortar la duración del mismo. La PCR no atraviesa la placenta, de manera que la concentración en sangre de cordón y del niño es de producción totalmente fetal o neonatal. Se ha descrito una sutil elevación fisiológica de la misma en los recién nacidos sanos, por lo que es muy difícil definir los valores normales en los primeros días de vida, aunque, en general, se utiliza el mismo punto de corte a lo largo de la etapa neonatal (1 mg/dl). Debido a la lenta elevación de sus valores, tanto la sensibilidad como el VPN son inferiores a los de otros marcadores al inicio de la infección (momento cero), observándose las mayores diferencias entre neonatos infectados y sanos en las determinaciones analíticas realizadas a partir de las 48 horas de evolución. Así pues, una única determinación de PCR al inicio de la clínica es, normalmente, incapaz de discriminar los pacientes sanos de aquellos con sepsis. Para superar estos déficit se recomienda realizar determinaciones seriadas o bien estudiar la PCR junto a otros marcadores más sensibles al inicio de la infección, como la IL-6. Existen circunstancias en las se observa un aumento de PCR en ausencia de infección, como en casos de rotura prolongada de membranas (mayor o igual a 18 horas), fiebre materna intraparto, asfisia perinatal (puntuación del test de Apgar al primer minuto y a los cinco minutos menor o igual a 5), distrés respiratorio, diabetes gestacional, hipertensión arterial inducida por la gestación, hemorragia intraventricular, neumotórax, cirugía, adicción materna a drogas y aspiración de meconio, entre otras.

Procalcitonina

A pesar de ser la prohormona de la calcitonina, la PCT no tiene función hormonal, y sus elevaciones no se acompañan por aumentos de la calcitonina. En situaciones de normalidad, la PCT está presente únicamente en las células C de la glándula tiroides y, en mínima concentración en sangre (menor de 0,5 ng/ml). Sin embargo, las infecciones bacterianas inducen un importante aumento de su síntesis en distintos tejidos y grupos celulares, localizados, principalmente, en hígado, pulmón, riñón, aorta, vejiga y glándula suprarrenal.

Coincide con la PCR en una cinética por fases: elevación, meseta y descenso, si bien la PCT se adelanta a la PCR unas cuatro-seis horas. Esta evolución paralela defiende el papel de PCT como reactante de fase aguda y sugiere que la pro-

ducción de ambas proteínas en el hígado es inducida por mecanismos similares. Estudios realizados en voluntarios han detectado concentraciones de PCT en la sangre a las dos horas de la inyección de endotoxinas bacterianas, existiendo un aumento progresivo en las siguientes horas. Entre las 8-12 horas de evolución de la infección, los valores presentan una estabilización (plateau o meseta), manteniéndose aún elevada 24-48 horas a pesar del inicio del tratamiento antibiótico correcto. El momento de mayor rentabilidad diagnóstica de la PCT frente al marcador previo es, por tanto, entre las primeras seis y doce horas de evolución de la sepsis.

Una de las características más importantes de este marcador es su **elevación fisiológica** en los primeros dos días de vida (máximo entre las 24 y 36 horas) en recién nacidos sanos, tanto prematuros como a término. La explicación aún se desconoce, pero se cree que está relacionado con el estrés que sufre el recién nacido en relación al parto y a la adaptación a la vida extrauterina unido a la activación del sistema inmune por la rápida colonización bacteriana de la piel y mucosas. Debido a este fenómeno, el punto de corte óptimo varía según la edad cronológica del paciente, siendo de gran importancia realizar nomogramas adaptados a las horas de vida. Aunque se han sugerido tantos puntos de corte como trabajos hay publicados, se acepta 3 ng/ml en los primeros tres días de vida y 0,5 ng/ml posteriormente. Se han descrito incrementos de PCT en ausencia de infección en casos de hijos de madre diabética, así como en casos de asfíxia perinatal, puntuaciones de test de Apgar bajos, hemorragia intraventricular, hipoxemia, preeclampsia, fallo hemodinámico, reanimación cardiopulmonar y distrés respiratorio. En cambio, los valores de este marcador parecen independientes de la presencia o no de factores de riesgo de sepsis nosocomial, como ventilación mecánica o catéter, aunque disminuyen si el paciente ha sido tratado con antibióticos o corticoides previamente.

Interleucina 6

La **IL-6** es una de las citocinas proinflamatorias más importantes junto al FNT-alfa, IL-1 e IL-8. Puede ser sintetizada por la mayoría de las células nucleadas aunque su fuente más importante son las células del sistema inmune: linfocitos T, B, monocitos y macrófagos. Tras la llegada del agente bacteriano tiene lugar una rápida elevación de moléculas proinflamatorias cuyo papel es preparar al huésped para hacer frente a la infección. La elevación de IL-6 es, por tanto, muy precoz, pudiendo cuantificarse a partir de la primera hora de infección. Alcanza el pico máximo de concentración a las 4-6 h y rápidamente descende, debido a la brevedad de su vida media, de manera que a partir de las

24-48 horas del inicio de la infección, los niveles de IL-6 disminuyen hasta ser indetectables, no existiendo diferencias entre neonatos sanos y enfermos en ese momento.

El punto de corte más aceptado si sitúa en torno a 50 pg/ml aunque varía de unos trabajos a otros en relación, fundamentalmente, al método utilizado para su determinación y a la población estudiada. Estudios realizados en neonatos refieren valores de IL-6 significativamente superiores en los recién nacidos con sepsis (tanto vertical como nosocomial) al inicio de la infección, comparados con el grupo control. De esta forma, la eficacia diagnóstica de la IL-6 es superior a la observada en PCR y PCT, oscilando la sensibilidad entre 70 y 100%, la especificidad entre 65-100% y el VPN entre 80 y 100% según las series. En oposición a PCR y PCT, no se ha observado elevación fisiológica de IL-6, por lo que los niveles de esta citocina pueden ser valorados con independencia de la edad cronológica de los pacientes. La influencia de la edad gestacional en los valores de la IL-6 es controvertido, habiéndose descrito correlaciones positivas, negativas e incluso la ausencia de relación entre ambas variables.

Debido a su corta vida media, la ventana de utilidad de la IL-6 es muy reducida, por lo que se recomienda su uso combinado con otros reactantes de fase aguda que se eleven más tardíamente. La mayoría de los trabajos asocian la IL-6 con la PCR tanto en sepsis verticales como nosocomiales. Por un lado, la IL6 presenta una rápida elevación tras el insulto infeccioso con una sensibilidad y VPN muy elevados en los primeros momentos de evolución, que, sin embargo, decrece notablemente a lo largo de las horas al caer su concentración en sangre. La PCR, por su parte, presenta un aumento progresivo de sus valores a lo largo de las 12-48 horas del cuadro infeccioso con niveles estables en el tiempo, con una especificidad y una sensibilidad que aumentan con las determinaciones seriadas. La asociación de ambos parámetros ha demostrado tener un VPN y una sensibilidad más elevadas que si se estudian individualmente (85-99%, 80-100% respectivamente) y que se mantienen a lo largo de la evolución de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caldas JP, Marba ST, Blotta MH, Calil R, Morais SS et al. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosis of late neonatal sepsis. *J Pediatr.* 2008; 84: 536-42.
2. Kocaba? E, Sarikçio?lu A, Aksaray N, Seydao?lu G, Seyhun Y, et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, inter-

- leukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007; 49: 7-20.
3. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, 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; 49: 60-8.
 4. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, Van Loon AM et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res.* 2006; 59: 457-61.
 5. López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Coto Cotallo GD and "Grupo de Hospitales Castrillo". Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007; 26: 7.
 6. Santana Reyes C, García-Muñoz F, Reyes D, González G, Dominguez C et al. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumor necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 221-7.
 7. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006; 18: 125-31.
 8. Rite Gracia S, Grasa Ullrich JM, Ruiz de la Cuesta Martín C, Grasa Biec JM, Rebage Moisés V, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as markers of vertically-transmitted neonatal bacterial infection. *An Pediatr.* 2003; 59: 246-51.
 9. Döllner H, Vatten L, Austgulen R. 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; 54: 1251-7.
 10. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P et al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2003; 20: 491-501.
 11. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* 2008; 40: 141-8.
 12. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 620-30.
 13. Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, Vervaart P, Henschke P. Interleukin-6 and interleukin-8 in newborn bacterial infection. *Am J Perinatol.* 2001; 18: 313-24.
 14. Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z et al. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol.* 2007; 65: 171-5.
 15. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: S45-9.
 16. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21: 223-7.
 17. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics.* 2000; 106.
 18. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC et al. Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine.* 2008; 43: 160-4.
 19. Fendler WM, Piotrowski AJ. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. *J Paediatr Child Health.* 2008; 44: 114-8.