

# Determinación de interleucina 6 en sangre de cordón en prematuros, como indicador precoz de morbilidad neonatal

S. Martínez Nadal<sup>a</sup>, M.ªJ. Elizari Saco<sup>a</sup>, D. Fernández Delclos<sup>b</sup>, X. Demestre Guasch<sup>a</sup>, P. Sala Castellví<sup>a</sup>, C. Vila Ceren<sup>a</sup> y F. Raspall Torrent<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Neonatología y Pediatría y <sup>b</sup>Laboratorio. Hospital de Barcelona. SCIAS. Barcelona. España.

## Introducción

La incidencia de prematuridad en nuestro país es aproximadamente del 8-9%. A pesar del descenso de la mortalidad en este grupo de pacientes durante las últimas décadas, la morbilidad en el período neonatal y las secuelas posteriores siguen siendo elevadas. Se sabe que la respuesta inflamatoria fetal tiene un papel importante en la presencia de morbilidad neonatal.

El objetivo de este estudio es determinar si la interleucina 6 (IL-6) en sangre de cordón es un parámetro útil para identificar a los prematuros que tienen mayor probabilidad de presentar morbilidad neonatal.

## Pacientes y método

Estudio descriptivo, prospectivo en recién nacidos con edad gestacional (EG) de hasta 34 semanas. Se determina IL-6 en sangre de cordón; recuento leucocitario y proteína C reactiva (PCR) a las 0, 12, 24 y 72 h de vida, y hemocultivo al ingresar. Se recogen factores perinatólogicos, clínica en el momento del ingreso y evolución posterior hasta el alta o fallecimiento.

## Resultados

Se incluyen 99 recién nacidos con EG entre 23 y 34 semanas y peso al nacer entre 480 y 2.855 g. Los valores de IL-6 > 10 pg/ml muestran una correlación significativa con el antecedente de fiebre y/o corioamnionitis materna ( $p = 0,005$ ), correlación débil pero significativa ( $p = 0,05$ ;  $r = 0,3$ ) con valores elevados de PCR a las 24 h de vida y con valores de la puntuación del índice de riesgo clínico para niños (CRIB)  $\geq 4$  ( $p = 0,003$ ;  $r = 0,2$ ) y correlación significativa ( $p = 0,04$ ) con la presencia de leucomalacia periventricular (LPV) y con los días de ingreso ( $p = 0,015$ ). En los pacientes con menor EG se observa una tendencia a mostrar valores de IL-6 más elevados.

## Conclusiones

La IL-6 puede ser un marcador útil y precoz de morbilidad neonatal. Su precocidad para predecir morbilidad supone una ventaja frente a los marcadores analíticos clásicos.

## Palabras clave:

*Citocinas. Infección. Interleucina 6. Prematuridad. Enfermedad pulmonar crónica. Leucomalacia periventricular. Hemorragia intraventricular. Corioamnionitis.*

## CORD BLOOD LEVELS OF INTERLEUKIN 6 IN PRETERM INFANTS AS AN EARLY MARKER OF NEONATAL MORBIDITY

### Introduction

The prematurity rate in our country is 8-9%. Despite the decrease in neonatal mortality during the last decade, there is still a high incidence of neonatal morbidity and its subsequent sequelae. It is well known that the fetal inflammatory response plays an important role in the presence of neonatal morbidity.

The aim of this study is to determine if interleukin 6 (IL-6) measurements in cord blood are a useful parameter to recognize those preterms with higher probability of suffering neonatal morbidity.

### Patients and method

Descriptive and prospective study in newborns with gestational ages (GA)  $\leq 34$  weeks. We determined IL-6 levels in cord blood; white cell count and C reactive protein (CRP) levels at 0, 12, 24 and 72 hours of life, and blood culture at admission. Clinical data was also collected, including perinatology factors, symptomatology on admission and subsequent evolution until discharge or death.

**Correspondencia:** Dra. S. Martínez Nadal.  
Servicio de Neonatología y Pediatría. Hospital de Barcelona. SCIAS.  
Avda. Diagonal, 660. 08034 Barcelona. España.  
Correo electrónico: neonatos@sciashdb.com

Recibido en septiembre de 2006.  
Aceptado para su publicación en noviembre de 2007.

## Results

We included 99 newborns with a GA between 23 and 34 weeks and birth weights between 480 and 2,855 g. Levels of IL-6 > 10 pg/ml show a significant correlation between maternal fever and/or chorioamnionitis ( $P = 0.005$ ), a weak but significant correlation ( $P = 0.05$ ,  $r = 0.3$ ) between increased levels of CRP at 24 hours of life and Critical Risk Index for Babies (CRIB) score  $\geq 4$  ( $P < 0.003$ ,  $r = 0.2$ ) and a significant correlation ( $P = 0.04$ ) with the presence of periventricular leukomalacia (PVL) and with length of hospital stay ( $P = 0.0015$ ). Patients with a lower GA show a trend to have higher levels of IL-6.

## Conclusions

IL-6 could be a useful and early marker of neonatal morbidity. Its rapid ability to predict neonatal morbidity gives it an advantage over other classical blood markers.

### Key words:

*Cytokine. Infection. Interleukin 6. Prematurity. Chronic lung disease. Periventricular leukomalacia. Intraventricular haemorrhage. Chorioamnionitis.*

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado, debido a la mejora en el tratamiento de los recién nacidos prematuros (RNP), especialmente en los de muy bajo peso (peso al nacer < 1.500 g), un aumento de su supervivencia. No obstante, la prematuridad, sigue asociándose a una elevada morbilidad a corto y a largo plazo (25-30% en edad gestacional [EG] < 26 semanas y 10-12% en < 32 semanas). En nuestro país, la prematuridad tiene una incidencia aproximada del 8-9%; la extrema es del 1-2%<sup>1,2</sup>.

Los factores asociados a prematuridad son múltiples, pero se ha demostrado que la corioamnionitis, habitualmente manifestada como amenaza de parto prematuro, acompañada o no de rotura prematura pretérmino de membranas (RPPM), es la causa principal. Dammann et al<sup>3</sup> objetivaron que la corioamnionitis (CA) aumenta tres veces el riesgo de parto prematuro y, si ésta se asocia a RPPM, el riesgo se incrementa cuatro veces<sup>3,4</sup>. Estudios clínicos que incluyen examen histológico de la placenta, ponen de manifiesto que la CA y la funisitis tienen un papel importante en el desarrollo de hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV) y otras alteraciones de la sustancia blanca<sup>5-9</sup>, y que en los recién nacidos que desarrollan sepsis precoz, la gravedad se relaciona con el grado histológico de CA<sup>10</sup>.

Los microorganismos responsables de la CA pueden afectar prenatalmente al feto, desencadenando, mediante la liberación de toxinas, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal (SRIS) responsable del parto prematuro y de una afectación multiorgánica del feto<sup>4</sup>.

Esta respuesta inflamatoria está mediada por citocinas, por lo que se ha sugerido utilizar su determinación, especialmente la de interleucina 6 (IL-6), como marcador de afectación fetal y/o neonatal<sup>3,5,7,11</sup>.

Las citocinas son proteínas endógenas que, en cuadros de infección grave y *shock*, desencadenan anomalías cardiorrespiratorias y disfunción celular. Pueden inducir coagulación intravascular y/o trombosis y vasoconstricción, o estimular la producción de otras citocinas, como el factor activador plaquetario. Aumentan la permeabilidad del endotelio vascular en el cerebro y favorecen los mecanismos fisiopatológicos que intervienen no sólo en el desarrollo, sino también en la progresión del daño cerebral en el RNP. Estos mecanismos, en los que participan el óxido nítrico y aminoácidos excitatorios, ejercen una acción neurotóxica que puede interferir en el desarrollo de la sustancia blanca, alterando la función de los oligodendrocitos, astrocitos y la mielina, así como causar lesión directa sobre el epitelio de la matriz germinal, favoreciendo la aparición de HIV<sup>12,13</sup>.

La IL-6 induce la síntesis de proteínas hepáticas, promoviendo la producción y liberación de proteína C reactiva (PCR)<sup>7</sup>. Puede ser detectada de manera precoz mientras se está produciendo la invasión bacteriana al torrente circulatorio<sup>14,15</sup>, presentando un pico plasmático a las 3-4 h de la aparición de la noxa fetal (CA, onfalovasculitis, oligohidramnios grave, alteración del medio fetal, etc.), para posteriormente descender hasta alcanzar valores indetectables en 48-72 h. Su elevación por encima de ciertos valores parece ser que *per se* es un factor predictor independiente de morbilidad cerebral, especialmente en recién nacidos con EG de no más de 28 semanas<sup>16</sup>. En la literatura médica se refieren estudios en los que se correlaciona la elevación de IL-6 con un aumento de la mortalidad<sup>17,18</sup>; la afectación multisistémica del feto con la presencia de SRIS<sup>19-21</sup>, y otros estudios que utilizando la determinación de IL-6 en sangre de cordón en RNP con riesgo infeccioso, refieren que podría ser un marcador precoz de sepsis neonatal<sup>3,5-7,11,22,23</sup>.

Con el objeto de valorar la utilidad de la determinación de IL-6 en el recién nacido en nuestra unidad neonatal se realiza un estudio descriptivo, prospectivo, cuyo objetivo es determinar si los valores de IL-6 en sangre de cordón al nacer constituyen una herramienta útil para identificar aquellos RNP con mayor riesgo de presentar morbilidad neonatal.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Entre mayo de 1999 y marzo de 2006 nacieron en nuestro centro (SCIAS. Hospital de Barcelona) 358 RNP con EG de hasta 34 semanas. Se consiguió obtener muestra para la determinación de IL-6 en 99 de estos RNP.

Se excluyeron aquellos con supervivencia inferior a las 12 h de vida y aquellos en los que no pudo obtenerse muestra para realizar la determinación de IL-6 en sangre de cordón o en la analítica de ingreso.

Se analizaron datos perinatales: fiebre materna (temperatura  $\geq 38$  °C) y CA clínica o subclínica sin estudio histológico sistemático de placenta (CA clínica: temperatura  $\geq 38$  °C y dos o más de los siguientes parámetros: taquicardia fetal, contracción uterina o feto maloliente sin foco aparente de infección; CA subclínica: dos o más de los siguientes criterios: leucocitosis [ $> 20.000/\mu\text{l}$ ], aumento de la PCR [ $> 30$  mg/l], registro fetal patológico o fiebre  $> 38$  °C)<sup>24</sup>.

Datos del recién nacido: edad gestacional, sexo y peso al nacer, test de Apgar al minuto y a los 5 min, índice de riesgo clínico para niños (CRIB) en los de edad gestacional inferior a 31 semanas y/o de menos de 1.500 g, equilibrio ácido-base en arteria y vena umbilicales. Y presencia o no de las siguientes patologías hasta el alta o fallecimiento: 1) sepsis confirmada (presencia de signos clínicos de infección, marcadores biológicos de SRIS [recuento leucocitario alterado según los criterios de Manroe et al<sup>25</sup>, PCR  $> 12$  mg/l<sup>26</sup> y hemocultivo positivo]), o sepsis por sospecha clínica (presencia de datos clínicos y marcadores de SRIS, pero hemocultivo negativo<sup>27</sup>); 2) enfermedad pulmonar crónica (EPC) (en recién nacidos con EG  $< 32$  semanas, necesidad de oxígeno, a las 36 semanas de edad posconcepcional o si al alta han recibido oxigenoterapia en concentración superior al 21% durante 28 o más días; en los de EG  $\geq 32$  semanas si, a los 29-55 días de vida, requieren oxigenoterapia en concentración superior al 21%)<sup>28</sup>; 3) enterocolitis necrosante (ECN) (definida según los criterios de Bell modificados)<sup>29</sup>, y 4) lesiones cerebrales isquémicas y/o hemorrágicas, utilizando para su gradación los criterios de Papile et al<sup>30</sup> para la hemorragia y la clasificación modificada de De Vries et al<sup>31</sup> para las lesiones isquémicas (tipo LPV).

### Estudios complementarios

Se determinaron IL-6 y equilibrio ácido-base en vasos umbilicales, recuento leucocitario y valor de PCR al ingreso y a las 12, 24 y 72 h de vida; hemocultivo al ingreso.

Se practicó ecografía cerebral a las 24, 72 h y 7 días de vida, y, posteriormente, semanal o bisemanalmente si mantenían situación clínica estable.

Se solicitó a los padres de cada paciente el consentimiento para la utilización de los datos clínicos y analíticos.

### Parámetros de laboratorio

Para realizar los parámetros hematológicos y bioquímicos estándar, se extrajeron 2 ml de sangre y 0,5-1 ml para el hemocultivo, obtenidos por venopunción periférica o a través de catéter de vaso umbilical.

La determinación de IL-6 se realizó en muestras de suero o plasma, utilizando ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical en el momento del parto o de la analítica realizada al ingreso en unidad de cuidados intensi-

vos neonatales (UCIN). Las muestras se centrifugaron durante 15 min a 1.000 g. La medida se realizó mediante una técnica de enzimoimmunoanálisis de tipo sándwich de un solo paso (ImmunoTech IL-6 ELISA IM1120). Las muestras y los estándares (calibrados frente al estándar de referencia WHO IL-6 [89/548]) se incubaron en la placa microtiter cubierta con el primer anticuerpo monoclonal anti-IL-6, en presencia del segundo anticuerpo monoclonal anti IL-6 ligado a acetil-colinesterasa. Tras la incubación, se lavaron los pocillos y se detectó la actividad enzimática ligada mediante la adición de un sustrato cromogénico.

La sensibilidad de la técnica, definida como la menor concentración de IL-6 significativamente diferente del estándar 0 con una probabilidad del 95%, es de 10 pg/ml. No se observaron reacciones cruzadas ni interferencias con otras citocinas, por lo que la especificidad es del 100%. El rango del coeficiente de variación intraensayo ( $n = 9$ ) es de 1,6 a 6,8%. El rango de coeficiente interensayo ( $n = 5$ ) es de 7,9 a 14,6%.

### Análisis estadístico

Estudio descriptivo, prospectivo, en el que los datos extraídos se almacenaron y procesaron en una base de datos relacional Microsoft Access específica. Se tabularon variables cuantitativas y categóricas.

Posteriormente se analizó con el programa estadístico SPSS versión 12.0. Se muestra la estadística descriptiva mediante medias/medianas en las variables cuantitativas y porcentajes en las variables categóricas. Se aplican pruebas para estudio de distribución de datos (Kolmogorov-Smirnov), de comparación de datos cuantitativos (t de Student, U de Mann-Whitney) y cualitativos (chi al cuadrado, tabla de contingencia, test exacto de Fisher). Se calcularon los intervalos de confianza para la prevalencia en la población de estudio. Los valores de p menores a 0,05 se consideraron significativos; los valores de p entre 0,05 y 0,1, como una tendencia.

### RESULTADOS

En total se incluyen 99 recién nacidos con EG de hasta 34 semanas, cuyas características se resumen en la tabla 1, en la que se observa que los pacientes de los dos grupos (IL-6  $< 10$  pg/ml e IL-6  $> 10$  pg/ml) son similares, sin que existan diferencias significativas en cuanto a la EG, peso al nacer y proporción niños-niñas entre ellos.

En 24 casos de la muestra (24,2%), la IL-6 es superior a 10 pg/ml y en 8, la IL-6 es igual o superior a 400 pg/ml, valor a partir del cual el 87% de los casos presentan una o varias de las patologías estudiadas.

Se diagnostican 15 casos de sepsis (14 por sospecha clínica y uno con sepsis confirmada) y, en 8 de ellos, la IL-6 es superior a 10 pg/ml; hay 4 casos de LPV (dos de grado 1, uno de grado 2 y uno de grado 4), tres de ellos con IL-6 superior a 10 pg/ml; 5 casos de HIV (un caso de

HIV de grados 1, 2 y 3 y dos casos de grado 3 con infarto hemorrágico periventricular asociado); 2 casos con valores de IL-6 por encima de 10 pg/ml; 8 casos de EPC, 3 de ellos con IL-6 superior a 10 pg/ml; 4 casos de ECN (dos en estadio 2, uno en estadio 3A y uno 3B), 2 de ellos con valores de IL-6 de más de 10 pg/ml; y en 8 casos el paciente fallece, sólo en 2 de ellos la IL-6 es superior a 10 pg/ml.

Por el bajo número de casos de cada patología estudiada, para realizar el análisis estadístico se dividen los recién nacidos en dos grupos, según presenten ( $n = 38$ ) o no ( $n = 61$ ) morbilidad (sepsis confirmada o por sospecha clínica, ECN, EPC, HIV, LPV, muerte) durante el ingreso hospitalario.

Se observa que en el grupo con morbilidad los valores medios de IL-6 tienden a ser superiores (153,8 pg/ml) que en el grupo sin patología (60,7 pg/ml) ( $p = 0,1$ ).

Se utiliza el punto de corte de IL-6 determinado por curva ROC, de 10 pg/ml. En la tabla 2 se muestran la sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo para este parámetro.

Las variables (fiebre y/o CA materna, el valor de PCR a las 24 h de vida, la puntuación CRIB igual o superior a 4, LPV y días de ingreso) se correlacionan significativamente con los valores de IL-6 igual o superior a 10 pg/ml, correlaciones descritas en la tabla 1.

Los RNP con antecedente de fiebre y/o CA materna presentan en el 57,1% IL-6 por encima de 10 pg/ml, mientras que en los que no consta este antecedente, sólo en el 18,8% se determinan valores de IL-6 de más de 10 pg/ml ( $p = 0,005$ ).

En las variables de puntuación CRIB igual o superior a 4 y valores de PCR de más de 12 mg/l a las 24 h de vida se determina una IL-6 por encima de 10 pg/ml en el 47,8 y el 53,3% de los casos, respectivamente, mientras que en aquellos que la puntuación CRIB es inferior a 4 y la PCR inferior a 12 mg/l se determina una IL-6 por encima de 10 pg/ml en el 17,6 y el 25% de los casos, respectivamente. Estas dos variables presentan una correlación significativa, aunque ésta es débil para ambas ( $p = 0,003$  y  $r = 0,2$  para la puntuación CRIB, y  $p = 0,05$  y  $r = 0,3$  para la PCR a las 24 h).

La presencia de LPV se asocia en el 75% a valores de IL-6 superiores a 10 pg/ml, mientras que, entre los que no la presentan, sólo en el 22,1% se determinan valores de IL-6 superiores a 10 pg/ml ( $p = 0,04$ ).

También se observa correlación significativa entre el número de días de ingreso y los valores elevados de IL-6 ( $p = 0,015$ ).

En la tabla 3 se describen las medianas y los percentiles 25 y 75 para cada grupo de EG en los que se clasifican los recién nacidos de nuestra muestra, y se observa una tendencia a presentar valores de IL-6 más elevados los recién nacidos de inferior EG.

TABLA 1. Características de la muestra de recién nacidos prematuros estudiados

	IL-6 < 10 pg/ml (n = 75)	IL-6 > 10 pg/ml (n = 24)	P
EG en semanas, mediana (rango)	30 (23-34)	29,5 (26-33)	ns
PN en g, mediana (rango)	1.360 (480-2.855)	1.299 (685-2.850)	ns
Varón, n (%)	32 (42,7)	5 (20,8)	ns
Fiebre y/o CA materna, n (%)	6 (8)	8 (33,3)	0,005
Puntuación CRIB, mediana (rango)	1 (0-18)	3 (0-13)	0,003
Leucocitos* 24 h, n (%)	4 (7,8)	4 (17,4)	ns
PCR** 24 h, n (%)	7 (13,5)	8 (34,8)	0,05
ECN, n (%)	2 (2,7)	2 (8,3)	ns
HIV, n (%)	3 (4)	2 (8,3)	ns
LPV, n (%)	1 (1,3)	3 (12,5)	0,04
EPC, n (%)	5 (7,4)	3 (13,5)	ns
Fallecimientos, n (%)	6 (8)	2 (8,3)	ns
Días de ingreso, mediana (rango)	42 (2-125)	59 (18-152)	0,015

Se compara la cifra de leucocitos y PCR a las 24 h: \*cifra de leucocitos > 30.000 o < 5.000/ $\mu$ l y de \*\*PCR > 12 mg/l.

Puntuación CRIB: realizada en < 1.500 g y/o < 31 semanas de EG.

CA: corioamnionitis; CRIB: índice de riesgo clínico para niños; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; EPC: enfermedad pulmonar crónica; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; PCR: proteína C reactiva; PN: peso al nacimiento.

TABLA 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de IL-6 > 10 pg/ml y probabilidad de morbilidad neonatal

	SENS (%)	ESPC (%)	VPP (%)	VPN (%)
IL-6 > 10 pg/ml	31,6	80,3	50	65,3

ESPC: especificidad; SENS: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

TABLA 3. Valores de IL-6 en relación a la edad gestacional

	23-28 semanas (n = 18)	29-31 semanas (n = 41)	32-34 semanas (n = 40)
IL-6, mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	10 (10-1.000)	10 (10-34,75)	10 (10-10)

El valor de IL-6 está en pg/ml. P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75.

## DISCUSIÓN

Existen suficientes datos en la literatura médica que indican que parte importante de la morbilidad del RNP se origina durante la vida fetal, y se describe el SRIS como uno de los mecanismos fisiopatológicos responsables.

La presencia de SRIS fetal se puede determinar mediante el análisis de citocinas proinflamatorias en diferentes órganos y tejidos. El líquido amniótico y la determinación en sangre del recién nacido son los más utilizados. Numerosos estudios analizan la correlación de

morbilidad neonatal con las citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Parece ser que la elevación de la IL-6 es la que mejor se correlaciona con la presencia de morbilidad neonatal<sup>3,7,9,11,32</sup>. Cabe destacar que muchos estudios la relacionan exclusivamente con la presencia de sepsis<sup>3,7,11,33</sup>, aunque también se ha asociado con otras patologías: EPC, HIV, LPV y ECN<sup>8,9,32</sup>.

Se hace difícil establecer el valor patológico de la IL-6, ya que depende de diversos factores. Por un lado, las características de la muestra de pacientes sometida a estudio y, por otro, la técnica de laboratorio utilizada.

Nuestro estudio presenta limitaciones para ambos factores. Con relación a la muestra de pacientes, el número es reducido y la distribución no es homogénea para todos los grupos de EG, siendo menor el número de casos en el grupo de recién nacidos de menor EG. Por otro lado, la técnica utilizada para determinar la IL-6 no diferencia valores por debajo de 10 pg/ml, cuando en la literatura médica reciente se utilizan técnicas que diferencian valores a partir de 1 pg/ml<sup>34</sup>. Por este motivo se hace difícil establecer el punto de corte óptimo de IL-6 a partir del cual se alcance la mayor probabilidad de asociación con morbilidad. La duda de que nuestro punto de corte sea el óptimo se plantea al observar que pacientes con valores de IL-6 inferiores a 10 pg/ml presentan morbilidad neonatal, sin poder establecer exactamente el valor real de IL-6 para cada uno de estos casos.

Rite Gracia et al<sup>22</sup> estiman su punto de corte en 55 pg/ml, Dammann y Leviton<sup>3</sup>, a partir de 100 pg/ml y Weeks et al<sup>11</sup>, en 250 pg/ml, valores que sorprenden por ser bastante más elevados que los obtenidos en nuestra serie. Probablemente con estos puntos de corte aumentarían los falsos negativos, al menos en este estudio, aunque mejoraría la especificidad y disminuiría la sensibilidad de este parámetro.

El objetivo de este estudio es comprobar si la IL-6 puede ser un marcador de morbilidad neonatal y, a su vez, observar qué tipo de morbilidad se asocia a valores elevados de esta citocina y comprobar, a su vez, si los resultados referidos en la literatura médica al respecto se reproducen en nuestra población.

Resultó imposible antes de iniciar el estudio realizar el cálculo del tamaño muestral debido al desconocimiento de la incidencia de valores patológicos de IL-6 en nuestra población, que al finalizar el estudio se estima alrededor del 24,2%.

Durante el período de recogida de datos se observaron algunas de las limitaciones que presenta el estudio, ya comentadas anteriormente, por lo que al analizar los resultados se intentan minimizar agrupando a los pacientes en 2 grupos según presenten o no morbilidad. No obstante, también se analizan las diferentes patologías referidas en la literatura especializada de forma individual.

Como se ha comentado en el apartado de resultados, en nuestra muestra se halla una especificidad del 80,3%, pero un valor de sensibilidad insuficiente, el 31,6%. En cambio, en otros estudios aparecen otras mejores, como en el de Küster et al<sup>35</sup> con sensibilidad del 80-83% y especificidad del 78-90% de la IL-6 en el momento del diagnóstico clínico, y en el de Rite Gracia et al<sup>22</sup> con sensibilidad del 91,6% y especificidad del 77,2%.

Igual que se refiere en la bibliografía<sup>3,8-10,16,32</sup>, aunque con una correlación más débil por nuestra parte, las variables con las que se obtiene correlación son: el antecedente de fiebre y/o CA materna, el valor de puntuación CRIB, la elevación de PCR a las 24 h de vida y el diagnóstico posnatal de LPV. También se correlaciona con mayor número de días de ingreso hospitalario<sup>7,16</sup>.

Como es de esperar, si agrupamos todas las variables que consideramos morbilidad neonatal en el grupo que llamamos morbilidad neonatal, esta correlación se hace más fuerte. Y aunque el punto de corte que se obtiene para la IL-6 es superior a 10 pg/ml, es con valores de a partir de 400 pg/ml con los que los pacientes presentan mayor morbilidad durante el ingreso hospitalario.

La infección es la patología neonatal más estudiada en la literatura médica, cuya frecuencia es aproximadamente de 1-10 casos/1.000 recién nacidos vivos e implica un aumento de la mortalidad del 15-50%<sup>36,37</sup>. Se cree que, tanto prenatal como posnatalmente, puede dar lugar a un SRIS que afecte a otros órganos y sistemas, especialmente pulmón y sistema nervioso<sup>38</sup>. La IL-6 presenta elevación rápida al inicio de la bacteriemia, antes de que se alteren otros marcadores clásicos de infección, muy específicos pero con escasa sensibilidad en el recién nacido, y desciende también muy rápido (48-72 h), lo que podría dar lugar a falsos negativos, por una afectación fetal prenatal no ocurrida inmediatamente antes del parto, y que sólo se distinguiría en algunos pacientes por la alteración de las imágenes ecográficas cerebrales y/o por la presencia de otras alteraciones en el recién nacido<sup>7</sup>.

A partir de los resultados de este estudio y de los resultados de otras series referidas en la literatura, se concluye que la determinación de IL-6 puede ser una herramienta útil para el tratamiento de los RNP durante las primeras horas de vida. Una de sus ventajas es que se trata de una técnica rápida y no invasiva cuyo resultado parece ser que *per se* es un factor pronóstico.

Aunque se precisan más estudios, probablemente formará parte de los parámetros que permitan una mejor identificación precoz del grado de riesgo de los RNP, sin que signifique que su uso sustituirá a los parámetros analíticos habitualmente utilizados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salas S. Seguimiento tras el alta del recién nacido pretérmino con un peso al nacimiento inferior a 1.500 g. *An Pediatr Contin*. 2006;4:335-43.

2. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics-2002. *Pediatrics*. 2003;112:1215-30.
3. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in preterm newborn. *Pediatr Res*. 1997;42:1-8.
4. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *MRDD Research Reviews*. 2002;8:3-13.
5. Yoon BH, Kim AY, Romero R, Kim JC, Park KH, Kim MH, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:784-8.
6. Keelan JA, Marvin KW, Sato TA, Coleman M, McCowan LME, Mitchell MD. Cytokine abundance in placental tissues: Evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1530-6.
7. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004;55:1009-17.
8. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:202.
9. Tauscher MK, Berg D, Brockmann M, Seidenspinner S, Speer CP. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol Neonate*. 2003;83:166-70.
10. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Choriamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA*. 2003;290:2677-84.
11. Weeks JW, Reynolds L, Taylor D, Lewia J, Wan T, Gall SA. Umbilical cord blood interleukin-6 levels and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 1997;90:815-8.
12. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldaewer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndrome and its potential as an antiinflammatory drug. *Crit Care Med*. 2002;30:558-63.
13. Gogos Ch, Drosov E, Bassaris HP, Skovtelis A. Pro-versus anti-inflammatory profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000;181:176-80.
14. Procianny RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:407-10.
15. Kishimoto T. The biology IL-6. *Blood*. 1989;74:1-10.
16. Heep A, D Behrendt, Nitsch P, Fimmers R, Bartmann P, Dembinski J. Increased serum levels of interleukin-6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:501-4.
17. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcovan L, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1994;124:105-11.
18. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costavino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr*. 1992;120:510-5.
19. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:773-9.
20. An H, Nishimaki S, Ohyama M, Haruki A, Naruto T, Kobayashi N, et al. Interleukin-6, Interleukin-8, and soluble tumor necrosis factor receptor-I in the cord blood as predictors of chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1649-54.
21. Schultz C, Temming P, Bucsky P, Gopel W, Strunk T, Hartel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:130-6.
22. Rite Gracia S, Grasa Ullrich JM, Ruiz de la Cuesta Martín C, Grasa Biec JM, Rebage Moisés V, Marco Tello A, et al. Interleukine-6 and tumor necrosis factor-alpha as markers of vertically-transmitted neonatal bacterial infection. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:246-51.
23. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1375-81.
24. González-Luis G, Jordán García I, Rodríguez-Miguélez J, Botet Mussons F, Figueras Aloy J. Patología neonatal en los menores de 1500 g con relación al antecedente de corioamnionitis. *An Pediatr (Barc)*. 2002;56:551-5.
25. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95:89-98.
26. Posen R, DeLemos RA. C-reactive protein levels in the extremely premature infant: Case studies and literature review. *J Perinatol*. 1998;18:138-41.
27. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:525-8.
28. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995;126:605-10.
29. Satto TT, Oldham KT. Abdominal drain placement versus laparotomy for necrotizing enterocolitis with perforation. *Clin Perinatol*. 2004;31:577-89.
30. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 g. *J Pediatr*. 1978;92:529-35.
31. De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 1993;24:263-8.
32. Fotopoulos S, Paylou K, Skouteli H, Papassotirou I, Lipsou N. Early markers of brain damage in premature low-birth-weight neonates who suffered from perinatal asphyxia and/or infection. *Biol Neonate*. 2001;79:213-8.
33. Krueger M, Nauck Ms, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate*. 2001;80:118-23.
34. Verboon-Macielek MA, Thijsen SFT, Hemels MAC, Menses M, Van Loon AM, Krediet TG, et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res*. 2006;59:457-61.
35. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*. 1998;352:1271-7.
36. Klein JD. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Sanders; 2001. p. 943-98.
37. Kapur R, Yoder MC, Polin RA. Developmental immunology. En: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infants*. St Louis: Mosby Co.; 2002. p. 676-802.
38. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:317-26.