

# Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ como marcadores de infección neonatal de transmisión vertical

S. Rite Gracia<sup>a</sup>, J.M. Grasa Ullrich<sup>b</sup>, C. Ruiz de la Cuesta Martín<sup>a</sup>, J.M. Grasa Biec<sup>b</sup>, V. Rebage Moisés<sup>a</sup>, A. Marco Tello<sup>a</sup> y S. Rite Montañés<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Miguel Servet.

<sup>b</sup>Unidad Analítica de Referencia Dr. J.M. Grasa Biec. Zaragoza. España.

## Introducción

La infección neonatal es una importante causa de morbilidad en el período neonatal. Se han utilizado diferentes parámetros como marcadores de sepsis neonatal. La proteína C reactiva (PCR) ofrece una alta especificidad en las infecciones bacterianas pero su incremento no se observa hasta 12-24 h después de iniciarse la infección neonatal.

## Objetivo

Evaluar la utilidad de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en el diagnóstico precoz de la infección neonatal bacteriana de transmisión vertical.

## Material y métodos

Se incluyeron 34 recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales con el diagnóstico inicial de dificultad respiratoria. En 12 recién nacidos se constató la existencia de criterios clínicos de sepsis o neumonía (grupo I); en 6 con hemocultivo positivo. Los restantes pacientes no cumplían criterios clínicos de infección (grupo II). Se determinaron a las 8,8  $\pm$  7,3 h de vida niveles de IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR e índice de (c/s). En 17 pacientes se determinaron los mismos parámetros a las 67,4  $\pm$  24,8 h. Se utilizó test de Mann-Whitney en el análisis estadístico. Se determinó la sensibilidad y especificidad de los marcadores analizados.

## Resultados

No se encontraron diferencias significativas en las variables perinatales analizadas en ambos grupos. Al analizar los marcadores de infección encontramos diferencias significativas en: índice de c/s: (0,25  $\pm$  0,21 frente a 0,12  $\pm$  0,09;  $p = 0,048$ ), PCR primer control: 1,4  $\pm$  0,8 mg/dl frente a 1  $\pm$  0,5 mg/dl;  $p = 0,036$ ; segundo control: 3,8  $\pm$  1,8 mg/dl frente a 1,4  $\pm$  1,1 mg/dl;  $p = 0,008$ ; IL-6 primer control: 582,2  $\pm$  810,5 pg/ml frente a 31,3  $\pm$  24,2 pg/ml;  $p = 0,000$ . Sensibilidad/especificidad (%): índice c/s: 41,6/83,6; PCR

primer control: 16,6/90,9; PCR segundo control: 83,3/87,5; IL-6 (punto de corte óptimo: 55 pg/ml): 100/72,7 y TNF- $\alpha$ : 16,6/85.

## Conclusiones

La determinación en las primeras horas de vida de IL-6 contribuye de una forma más rápida al diagnóstico de infección neonatal que otros marcadores clásicos, debido a su elevación precoz. La determinación precoz de TNF- $\alpha$  ha mostrado, al igual que la PCR, una alta especificidad pero con escasa sensibilidad.

## Palabras clave:

*Sepsis. Interleucina-6. Factor de necrosis tumoral alfa. Proteína C reactiva.*

## INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ AS MARKERS OF VERTICALLY-TRANSMITTED NEONATAL BACTERIAL INFECTION

### Introduction

Neonatal infection is a major cause of morbidity in the neonatal period. Several parameters have been used to assess neonatal sepsis. C-reactive protein (CRP) shows high specificity for bacterial infections, but an increase in CRP is often not detected until 12 to 24 hours after onset of the infection.

### Objective

To evaluate the usefulness of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the early diagnosis of vertically-transmitted neonatal bacterial infection.

### Methods

Thirty-four newborns admitted to the neonatal intensive care unit with an initial diagnosis of respiratory distress

**Correspondencia:** Dr. S. Rite Montañés.  
Manuel Lasala, 44, 4° C. 50006 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: segundorite@yahoo.es

Recibido en mayo de 2002.  
Aceptado para su publicación en junio de 2003.

were included. Twelve newborns presented the criteria for clinical sepsis or pneumonia (group I) and six had positive blood culture. The remaining patients did not present the clinical criteria for infection (group II). IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP levels and the ratio between immature and mature neutrophil count were assessed at  $8.8 \pm 7.3$  hours of life. In 17 patients the same parameters were assessed at  $67.4 \pm 24.8$  hours of life. The statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test. The sensitivity and specificity of these markers were assessed.

## Results

No differences were found in the perinatal features of either group. Analysis of markers of infection revealed the following significant differences: ratio between immature and mature neutrophil count: ( $0.25 \pm 0.21$  vs  $0.12 \pm 0.09$ ;  $p = 0.048$ ), CRP first determination ( $1.4 \pm 0.8$  mg/dL vs  $1 \pm 0.5$  mg/dL;  $p = 0.036$ ), CRP second determination: ( $3.8 \pm 1.8$  mg/dL vs  $1.4 \pm 1.1$  mg/dL;  $p = 0.008$ ), IL-6 first determination: ( $582.2 \pm 810.5$  pg/mL vs  $31.3 \pm 24.2$  pg/mL;  $p = 0.000$ ). Sensitivity/specificity (%): ratio between immature and mature neutrophil count: 41.6/83.6; CRP first determination: 16.6/90.9; CRP second determination: 83.3/87.5; IL-6 (optimum cut-off value: 55 pg/mL): 100/72.7, and TNF- $\alpha$ : 16.6/85.

## Conclusions

IL-6 determination in the first hours of life is a more sensitive early marker of neonatal infection than other classical markers because of its early elevation. Like CRP, early TNF- $\alpha$  determination has high specificity but low sensitivity.

## Key words:

*Sepsis. Interleukin-6. Tumor necrosis factor- $\alpha$ . C-reactive protein.*

## INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una situación clínica que requiere una rápida actuación e instauración de una terapia antimicrobiana adecuada. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, y las manifestaciones respiratorias son las primeras en presentarse. Desde hace años, numerosos estudios han buscado parámetros que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz de estas infecciones. Algunos marcadores clásicos ya conocidos son la relación entre neutrófilos inmaduros y totales o inmaduros/segmentados. También se conoce la alta especificidad que presenta la proteína C reactiva (PCR) en las infecciones neonatales; sin embargo, su elevación no se produce hasta pasadas 12 o 24 h de iniciarse la infección, por lo que carece de sensibilidad en las primeras horas<sup>1</sup>. En la actualidad diversos estudios han mostrado la alta sensibilidad de determinadas citocinas proinflamatorias en el cribado de la sepsis neonatal.

El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) es un trómero que se produce en los macrófagos, linfocitos CD4<sup>+</sup> y NK y permanece en su superficie, actuando de depósito de reserva (*pool*) rápidamente movilizable en determinadas situaciones, entre las cuales destaca el contacto con lipo-

polisacáridos bacterianos. También está producido por células de músculo liso, microglia, granulocitos, neutrófilos y algunas células tumorales. Los niveles de TNF- $\alpha$  se elevan en procesos sépticos, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades infecciosas, brotes de esclerosis múltiple (en líquido cefalorraquídeo), rechazo de trasplantes, síndromes linfoproliferativos y en algunos tumores sólidos<sup>1,2</sup>.

La interleucina 6 (IL-6) es un polipéptido de 184 aminoácidos, glicosilada en posiciones 73 y 172, y fosforilada, que se produce en los monocito/macrófagos, endotelio vascular, mastocitos, queratinocitos, linfocitos T y algunas líneas celulares tumorales. La IL-6 es un importante mediador en la respuesta sistémica precoz del huésped a la infección. Alcanza picos máximos de concentración rápidamente tras el inicio de la bacteriemia, varias horas antes de que comience la regulación de la PCR mediada por la propia IL-6. Numerosos estudios afirman que las concentraciones de IL-6 son un marcador precoz de sepsis neonatal. En la sepsis confirmada (sepsis clínica + hemocultivo positivo) presenta una sensibilidad del 100%. En relación a la existencia de sepsis clínica (circunstancia que determina la instauración de tratamiento antibiótico hoy día) según estudios, la sensibilidad llega a ser del 90% y la especificidad del 78-90%. Su combinación con el TNF- $\alpha$  alcanza una sensibilidad del 98,5%, con especificidad del 90% y valor predictivo negativo de 90% (para valores de IL-6 mayores o iguales a 32 pg/ml y TNF- $\alpha$  mayores o iguales a 12 pg/ml)<sup>1-4</sup>.

Hasta la fecha, el principal inconveniente en la utilización de estas citocinas como marcadores de infección neonatal ha sido su compleja determinación; sin embargo, nuestro grupo ha utilizado un método rápido mediante enzimo-inmunoanálisis quimioluminiscente. Nuestro objetivo ha sido evaluar la utilidad de estos marcadores determinados por esta técnica en el diagnóstico precoz de la infección bacteriana de transmisión vertical.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido, durante un período de un año, 34 recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales con el diagnóstico inicial de dificultad respiratoria. Los recién nacidos se clasificaron en dos grupos: grupo I, sepsis probada, clínica y/o neumonía; y grupo II, dificultad respiratoria sin origen infeccioso. Se consideró sepsis clínica en aquellos recién nacidos que presentaban al menos un criterio de tres de las siguientes categorías:

1. Palidez, ictericia.
2. Letargia, apnea, bradicardia, irritabilidad, convulsiones.
3. Taquipnea, disnea.
4. Hipotensión, taquicardia, compromiso microcirculatorio.
5. Vómitos, distensión abdominal.

6. Fiebre, inestabilidad de la temperatura corporal<sup>4</sup> y en su evolución posterior presentaron elevación de algún marcador analítico de infección (leucocitosis, índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos y PCR).

Los parámetros analíticos analizados en los dos grupos fueron:

1. Índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos (c/s).
2. PCR.
3. TNF- $\alpha$ .
4. IL-6. La primera determinación para estos parámetros se realizó a las  $8,8 \pm 7,3$  h de vida. Se realizó una segunda determinación en 17 pacientes (7 pertenecientes al grupo I y 10 al grupo II) a las  $67,4 \pm 24,8$  h de vida.

Para las determinaciones de PCR y citocinas se extrajeron 0,5 ml de sangre total. El suero se separó a los 30 min de la extracción y se procesó antes de 4 h, y se mantuvo

durante ese tiempo a 4 °C. En los casos en que las determinaciones fueron procesadas en un período de tiempo superior a 4 h, se procedió a congelar alícuotas de suero a una temperatura de -20 °C, hasta su procesamiento. Se determinó la PCR mediante equipo Dimension<sup>®</sup> (Dade-Behring<sup>®</sup>, Newark, EE.UU.). Para la determinación de IL-6 y TNF- $\alpha$ , se utilizó enzimoanálisis quimioluminiscente en aparato automatizado Immulite<sup>®</sup> (DPC<sup>®</sup>, Los Ángeles, EE.UU.). Para determinar el índice c/s se extrajeron 0,5 ml de sangre total en ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) tripotásico. Se realizó hemograma en un equipo CellDyn-3500<sup>®</sup> (Abbott<sup>®</sup>, EE.UU.) y extensión en porta y tinción May-Grunwald-Giemsa y lectura de fórmula leucocitaria sobre 200 células nucleadas en microscopio óptico.

En el análisis estadístico se utilizó el test de la U de Mann-Whitney en la comparación de los distintos parámetros en los dos grupos establecidos. Se determinó la sensibilidad y especificidad de estos parámetros utilizando como punto de corte 2 desviaciones estándar (DE) en relación a la normalidad establecida en un grupo control con las mismas técnicas analíticas<sup>5</sup>. En relación a IL-6 también se utilizó un punto de corte establecido en la literatura especializada<sup>4</sup> y un corte óptimo según curva ROC (*received operator characteristic*). Para el índice c/s se consideró como punto de corte el establecido habitualmente en la literatura (0,2)<sup>6</sup>.

Se recogió consentimiento informado de los padres de los recién nacidos incluidos en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

## RESULTADOS

Al analizar las distintas variables perinatales en los dos grupos en estudio se observa que no existen diferencias significativas entre ambos (tabla 1).

En relación a las variables hematológicas y bioquímicas no se encontraron diferencias significativas para el recuento leucocitario, IL-6 en el segundo control y TNF- $\alpha$  en ninguna de las dos determinaciones. La PCR en el primer control mostraba diferencias significativas discretas que aumentaban de manera considerable en el segundo control realizado. En los pacientes diagnosticados de sepsis clínica se confirmó la existencia de elevación de la PCR y/o el índice c/s en las 72 h posteriores. Por el contrario, la IL-6 en el primer control mostraba una diferencia muy significativa que desaparecía con las horas de evolución. En el caso del TNF- $\alpha$ , si bien existe una tendencia a un nivel mayor en el grupo de sepsis, las diferencias no fueron significativas (tabla 2).

Con los puntos de corte citados se observa que el índice c/s posee una mayor sensibilidad que la PCR, si bien esta prueba está sometida a la subjetividad del examinador y a errores aleatorios de muestreo. Tanto el índice c/s como sobre todo la PCR mostraron una importante espe-

TABLA 1. Variables perinatales

	Grupo sepsis (n = 12)	Grupo no sepsis (n = 22)	p
Edad gestacional (semanas)	34,1 $\pm$ 4,7	32,1 $\pm$ 3,4	0,14
Peso (kg)	2,3 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,9	0,11
Riesgo infeccioso (%)	58,3	45,4	0,48
Corticoides anteparto (%)	58,3	68,1	0,57
Apgar al primer minuto (% $\leq$ 5)	33,3	38,1	0,68
Apgar a los 5 min (% $\leq$ 7)	16,6	23,8	0,57
Reanimación avanzada (%)	25	40,9	0,36
Ventilación mecánica (%)	75	63,6	0,50
Mortalidad (%)	8,3	13,6	0,63

TABLA 2. Variables hematológicas y bioquímicas

	Grupo sepsis (n = 12)	Grupo no sepsis (n = 22)	p
Leucocitos	12,3 $\pm$ 4,7	11,8 $\pm$ 6,8	0,44
Índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos	0,25 $\pm$ 0,45	0,12 $\pm$ 0,21	0,05
PCR 1. <sup>a</sup> (mg/dl)	1,4 $\pm$ 0,9	1 $\pm$ 0,6	0,04
PCR 2. <sup>a</sup>	3,9 $\pm$ 1,8	1,5 $\pm$ 1,2	0,01
IL-6 1. <sup>a</sup> (pg/ml)	582,3 $\pm$ 810,9	31,3 $\pm$ 24,2	0,00
IL-6 2. <sup>a</sup>	19,5 $\pm$ 18	10,7 $\pm$ 8,2	0,36
TNF- $\alpha$ 1. <sup>a</sup> (pg/ml)	26,2 $\pm$ 17	19,6 $\pm$ 17	0,12
TNF- $\alpha$ 2. <sup>a</sup>	15,5 $\pm$ 10,4	13,2 $\pm$ 6,3	0,87
Hemocultivo positivo	6/12*	0/22	

\*Hemocultivo positivo (*Streptococcus agalactiae* (n = 2), *Listeria* (n = 1), *E. coli* (n = 1), *Haemophilus* (n = 1), *Staphylococcus coagulasa* negativo (n = 1).

cificidad en las primeras horas de vida; 83,6 y 90,9%, respectivamente. La sensibilidad de la PCR era solamente del 16,6% en las primeras horas de vida. Sin embargo, su determinación seriada demostró su utilidad, ya que la sensibilidad ascendía hasta el 83,3% a los 2 días de vida. El TNF- $\alpha$  mostró un comportamiento semejante a la PCR en este estudio con una sensibilidad del 16,6% y especificidad del 85% en la primera determinación, pero en este caso sin existir una mejoría de la rentabilidad de este parámetro con su determinación seriada (tabla 3).

En la tabla 3 se recoge igualmente la sensibilidad y especificidad de la IL-6 según los distintos puntos de corte establecidos. La utilización del punto de corte de 2 DE, si bien posee una sensibilidad del 100%, muestra una escasa especificidad. Hasta unos niveles de 50 pg/ml existe una sensibilidad del 100% en nuestro estudio con una especificidad creciente. Nuestro punto óptimo de corte, 55 pg/ml, ofrece una sensibilidad del 91,6% en las primeras horas de vida y una especificidad del 77,2%. Finalmente niveles superiores a 75 pg/ml muestran una especificidad del 100%. El valor predictivo positivo para 55 pg/ml fue del 64,7% y el valor predictivo negativo del 94,1%.

## DISCUSIÓN

La sepsis neonatal presenta una incidencia de 1-10 casos por cada 1.000 nacidos vivos y una alta mortalidad<sup>7</sup>. En los recién nacidos de muy bajo peso la incidencia de sepsis es mucho mayor: hasta un 3% de sepsis precoz y un 9% de sepsis tardía<sup>1</sup>. Debido que el pronóstico va a depender en gran medida de una terapia antimicrobiana adecuada, es necesario disponer de indicadores sensibles y específicos en las primeras etapas de la enfermedad.

Como se ha señalado, hasta hace unos años el marcador bioquímico más específico era la PCR; sin embargo, su sensibilidad es muy escasa en las primeras horas de vida en el caso de infecciones de transmisión vertical<sup>1-4</sup>. En la actualidad diversos estudios han mostrado la alta sensibilidad de determinadas citocinas proinflamatorias en el cribado de la sepsis neonatal<sup>1-4,8,9</sup>. En el caso de la IL-6 se ha comunicado una sensibilidad mayor al 90%<sup>1-4</sup> en las primeras horas de vida. La IL-6 es un importante mediador en la respuesta sistémica precoz del huésped a la infección. Alcanza picos máximos de concentración tras el inicio de la bacteriemia, ya que se trata del primer mediador de inflamación en estos procesos, varias horas antes de que comience la regulación de la PCR mediada por la propia IL-6. Sin embargo, su vida media es corta y desciende de manera progresiva tras alcanzar su pico, mientras que otros mediadores permanecen elevados<sup>1-4</sup>. En nuestro estudio se confirma la utilidad de aquellos marcadores clásicos de infección como el índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos y la propia PCR; pero, como otros autores habían señalado estos marcadores carecen de sensibilidad de forma precoz<sup>4</sup>. La utilidad de la

TABLA 3. Sensibilidad y especificidad

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos	41,6	83,6
PCR 1 <sup>a</sup>	16,6	90,9
PCR 2 <sup>a</sup>	83,3	87,5
TNF- $\alpha$ 1 <sup>a</sup>	16,6	8,5
IL-6 > 17,86 pg/ml	100	40,9
IL-6 > 50 pg/ml	100	72,7
IL-6 > 55 pg/ml	91,6	77,2
IL-6 > 75 pg/ml	83,3	100

Punto de corte: índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos: 0,2; PCR: 2,1 mg/dl; TNF- $\alpha$ : 32,1 pg/ml.

PCR se encuentra en la realización de determinaciones seriadas, ya que sus concentraciones séricas se incrementan a partir de las 12-24 h de iniciarse la infección; en concreto, en nuestra serie la PCR en el primer control mostraba diferencias significativas discretas que aumentaban de manera considerable en el segundo control realizado y su sensibilidad se incrementaba del 16,6 al 83,3%. Por el contrario, la IL-6 muestra diferencias muy significativas entre los recién nacidos con y sin criterios de infección en la determinación más temprana con una sensibilidad de un 91,6% y una especificidad próxima aunque algo menor a la PCR para un punto de corte óptimo de 55 pg/ml. La utilización de un punto de corte en 2 desviaciones estándar (DE) en relación a nuestros controles de normalidad<sup>6</sup>, si bien posee una sensibilidad del 100%, muestra una escasa especificidad, probablemente, y como se ha comunicado por su elevación en situaciones de estrés perinatal<sup>10</sup>. Hasta unos niveles de 50 pg/ml existe una sensibilidad del 100% en nuestro estudio con una especificidad creciente. Niveles de IL-6 mayores de 75 pg/ml son sinónimo de infección neonatal, ya que la especificidad es de un 100% a partir de ese punto. Sin embargo, sin necesidad de descender excesivamente el nivel de corte, lo que iría en detrimento de la especificidad, diversos autores han encontrado un aumento de la sensibilidad hasta prácticamente el 100% al combinar IL-6 con PCR o IL-6 con TNF- $\alpha$ <sup>2-4</sup>. En el caso de TNF- $\alpha$ , si bien existe una tendencia a un nivel mayor en el grupo de recién nacidos afectados de sepsis, su determinación en las primeras horas ha mostrado al igual que la PCR una elevada especificidad con escasa sensibilidad.

Todos estos datos corroboran la utilidad de IL-6 en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. Los primeros estudios con IL-6 utilizaron bien complejas técnicas con cultivos celulares<sup>4</sup> o ELISA<sup>1</sup>, técnica que dificulta por criterios económicos la determinación precoz. Sin embargo, en nuestro estudio, como ya se ha comunicado en la literatura<sup>9</sup> se ha utilizado una técnica de enzimo-inmunoanálisis quimioluminiscente que permite una determinación independiente para cada muestra sin incrementar los

costes requiriendo menos de una hora; con resultados como se ha comprobado superponibles a los obtenidos con técnicas más complejas.

En la actualidad, otros marcadores, incluidas otras citocinas como la IL-8, han demostrado su utilidad como marcadores de infecciones bacterianas<sup>11</sup>. En relación a las infecciones neonatales diversos autores han demostrado la utilidad de la procalcitonina (PCT), precursor de la hormona calcitonina, en su diagnóstico precoz<sup>12-15</sup>; sin embargo, existen autores que han confirmado la elevación significativa de dicho marcador en la sepsis neonatal con una alta sensibilidad en las primeras horas de la bacteriemia, pero con escasa especificidad, especialmente en recién nacidos prematuros, como consecuencia de su elevación en otras situaciones como el síndrome de dificultad respiratoria y en casos de fallo hemodinámico<sup>16,17</sup>. Se ha comunicado una mayor sensibilidad de la PCT frente a IL-6 y otras citocinas en las infecciones bacterianas en niños entre 7 y 36 meses de edad<sup>18</sup>; sin embargo, el único estudio que hasta la fecha compara la utilidad de la PCT con citocinas demostraba una mayor sensibilidad y especificidad de IL-8 y PCR frente a la PCT<sup>11</sup>.

Una de las posibles ventajas de la determinación de IL-6 debido a su elevación tan precoz es la utilidad de esta determinación en muestras de vena umbilical; lo cual, como han demostrado muchos autores, permite predecir qué recién nacidos pueden presentar sepsis precoz de una forma más efectiva que marcadores clásicos como la corioamnionitis<sup>19-24</sup>. Incluso en recién nacidos prematuros, a pesar de la menor elevación que experimenta la IL-6 en relación a recién nacidos a término<sup>25</sup>, se ha confirmado que existe una elevación significativa en aquellos que desarrollan sepsis precoz, y existe además una correlación positiva entre sus niveles y el grado histológico de corioamnionitis<sup>21</sup>.

En resumen, hay que señalar que la determinación en las primeras horas de vida de IL-6, y posiblemente de otras citocinas, contribuye de una forma más rápida que otros marcadores clásicos al diagnóstico de infección neonatal de transmisión vertical, ya que sus valores se elevan rápidamente. La limitación que supone la elevación transitoria de dicho parámetro se puede superar asociando otros marcadores como la propia PCR o la PCT, que se mantienen elevados de forma más prolongada<sup>4,13,14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kuster H, Weiss M, Willeitner A, 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;352:1271-77.
- Silveira R, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999;88:647-50.
- Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1999;88:880-4.
- Doellner H, Arntzen K, Haereid E, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998;132:295-9.
- Grasa Ullrich JM, Rite Gracia S, Grasa Biec JM, Marco Tello A, Rite Montañés S. Valores de referencia de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en recién nacidos sanos. *An Esp Pediatr* 2001;54:526-7.
- Philip AGS, Hewith JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036-41.
- Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders, 1995;835-78.
- Kantar M, Kültürsay N, Küçükçüçler N, Akisü M, Cetingül N, Caglayan S. Plasma concentrations of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 in septic and healthy preterms. *Eur J Pediatr* 2000;159:156-7.
- Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108:E61.
- Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, et al. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor- $\alpha$  cord blood levels in noninfected full-term neonates. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:420-5.
- Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin-8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:666-71.
- Maire F, Héraud MC, Lorette Y, Normand B, Begue RJ, Labbé A. Intérêt de la procalcitonine dans les infections néonatales. *Arch Pediatr* 1999;6:503-9.
- Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998;44:1343-4.
- Martin-Denavit T, Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, et al. Usefulness of procalcitonin in neonates at risk for infection. *Clin Chem* 1999;45:440-1.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Guiusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
- Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211-2.
- Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis* 1998;27:1559-61.
- Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.
- Smulian JC, Vintzileos AM, Lai YL, Santiago J, Shen-Schwarz S, Campbell WA. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med* 1999;8:88-94.
- Büscher U, Chen FCK, Pitzen A, Menon R, Voget M, Obladen M, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and G-CSF in the diagnosis of early-onset neonatal infections. *J Perinat Med* 2000;28:383-8.

21. Kashlan F, Smulian J, Shen-Schwarz S, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Umbilical vein interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha plasma concentrations in the very preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:238-43.
22. 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.
23. Dollner H, Vatten L, Linnebo I, Zanussi GF, Laerdal A, Austgulen R. Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early-onset sepsis. *Biol Neonate* 2001;80:41-7.
24. Santana C, Guindeo MC, González G, García-Muñoz F, Saavedra P, Doménech E. Cord Blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2001;90:1176-81.
25. Weiman E, Rutkowski S, Reisbach G. G-CSF, GM-CSF and IL-6 levels in cord blood: Diminished increase of G-CSF and IL-6 in preterm with perinatal infection compared to term neonates. *J Perinat Med* 1998;26:211-8.