

# Asociación entre la concentración de vitamina D y la sepsis neonatal extrahospitalaria de aparición tardía

*Association between vitamin D level and community-acquired late-onset neonatal sepsis*

Dra. Betül Siyah Bilgin<sup>a</sup> y Dra. Deniz Gonulal<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** El objetivo fue determinar la relación entre la concentración materna e infantil de vitamina D y la sepsis de aparición tardía.

**Población y métodos.** En este estudio se incluyó a los bebés nacidos con  $\geq 37$  semanas de gestación hospitalizados con diagnóstico de sepsis de aparición tardía. Se comparó la concentración de vitamina D de los niños y sus madres del grupo del estudio y del de referencia.

**Resultados.** El grupo del estudio incluyó a 46 pacientes con sepsis de aparición tardía nacidos a término y el grupo de referencia, 46 pacientes con hiperbilirrubinemia. La suplementación con vitamina D durante el embarazo fue menor en las madres del grupo del estudio que en el de referencia ( $p = 0,001$ ). La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] de los niños y las madres del grupo del estudio fue significativamente menor que la del grupo de referencia ( $p < 0,001$ ). Se observó una correlación positiva entre la 25(OH)D en las madres y los niños de ambos grupos ( $r: 0,38$ ;  $p < 0,001$ ). El valor de corte para la 25(OH)D, que determina el riesgo de sepsis neonatal de aparición tardía, se estableció en 15,45 ng/ml (sensibilidad: 91,3 %; especificidad: 71,7 %; área bajo la curva: 0,824;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones.** La concentración de 25(OH)D fue inferior en los bebés nacidos a término con sepsis de aparición tardía y sus madres en comparación con el grupo de referencia. La correlación entre la concentración sérica de 25(OH)D de los niños y sus madres fue positiva.

**Palabras clave:** recién nacido, sepsis, vitamina D, embarazo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.265>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.265>

**Cómo citar:** Siyah Bilgin B, Gonulal D. Asociación entre la concentración de vitamina D y la sepsis neonatal extrahospitalaria de aparición tardía. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(4):265-272.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es un síndrome clínico con signos y síntomas sistémicos de infección en el primer mes de vida y en el cual se aísla un microorganismo específico en el hemocultivo. A pesar de los avances en neonatología, sigue siendo una causa importante de morbimortalidad. La frecuencia de sepsis varía entre 1 y 8,1 cada 1000 nacidos vivos.<sup>1</sup> La sepsis neonatal puede clasificarse en tres grupos según la aparición de los síntomas: temprana, tardía y muy tardía.<sup>2</sup> La sepsis de aparición tardía se define como sepsis diagnosticada entre los 4 y los 30 días de vida. En los países desarrollados, los estafilococos coagulasa-negativos son los agentes causales más frecuentes en la sepsis de aparición tardía, mientras que los bacilos gramnegativos (*E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) son más comunes en los países en vías de desarrollo.<sup>3</sup> La sepsis de aparición tardía podría desarrollarse con la transmisión vertical en forma de colonización neonatal e infección posterior, o con la transmisión horizontal de parte de los cuidadores y los factores ambientales.

Además de los efectos clásicos conocidos de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio y el óseo, se ha sugerido que cumple una función en la patogenia de muchas enfermedades, como el cáncer, la esclerosis múltiple, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, mediante la proliferación celular y la inmunidad.<sup>4</sup> La vitamina D regula el sistema inmunitario natural y adaptativo. La vitamina D afecta

a. División de Neonatología, Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Hematología y Oncología Dışkapı de Ankara, Ankara, Turquía.

**Correspondencia:**  
Dra. Betül Siyah Bilgin:  
betulsiyah@yahoo.com

**Financiamiento:**  
Esta investigación fue financiada por el Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Hematología y Oncología Dışkapı de Ankara, Ankara, Turquía.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-9-2019  
Aceptado: 8-1-2020

el sistema inmunitario innato al inducir los péptidos antimicrobianos en las células epiteliales, los neutrófilos y los macrófagos.<sup>5</sup> El metabolito hormonal de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D, induce la producción de catelicidina humana LL-37 y tiene efectos contra las infecciones y las endotoxinas que contribuyen a la respuesta inmunitaria innata ante la sepsis.<sup>6</sup> Además, se ha demostrado la relación entre la deficiencia de vitamina D y la infección de las vías respiratorias bajas en los niños y los recién nacidos.<sup>7,8</sup> Se ha observado que una concentración baja de vitamina D en los adultos y niños podría aumentar la sensibilidad a la sepsis.<sup>9-11</sup>

El motivo más importante de la deficiencia de vitamina D en los recién nacidos es una baja concentración materna de vitamina D.<sup>12</sup> La concentración sérica materna de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] durante el embarazo está asociada con la concentración de 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical y en el recién nacido.<sup>13-15</sup> Dado que la leche materna es una fuente endeble de vitamina D, la concentración de vitamina D de la madre tiene un impacto importante en la salud y el crecimiento durante el período neonatal y la primera infancia.<sup>13</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre la concentración materna e infantil de vitamina D y la sepsis de aparición tardía.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

En este estudio de casos y controles, se incluyó a los bebés nacidos con  $\geq 37$  semanas de gestación hospitalizados con diagnóstico de sepsis de aparición tardía en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) entre el 1° de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018. El grupo de referencia se seleccionó entre los pacientes nacidos con  $\geq 37$  semanas de gestación hospitalizados por hiperbilirrubinemia después de las 72 horas de vida. Se excluyó del estudio a los pacientes con infecciones intrahospitalarias, neumonía, anomalías congénitas, cardiopatías congénitas o trastornos genéticos y a los bebés en sus primeras 72 horas de vida, los pacientes hospitalizados previamente por una infección y los refugiados.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local (26.12.2016/2016-101). Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los recién nacidos.

Según los criterios de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se consideró sepsis clínica

la presencia de, al menos, dos de seis categorías clínicas y, al menos, dos de seis categorías de laboratorio.<sup>16</sup>

### Puntuación de sepsis de la EMA

Hallazgos clínicos: 1. Temperatura corporal  $> 38,5$  °C o  $< 36$  °C. 2. Respiratorios: apnea, taquipnea, aumento del requerimiento de oxígeno y ventilación. 3. Cardiovasculares: bradicardia, taquicardia o trastorno del ritmo cardíaco, diuresis  $< 1$  ml/kg/h, hipotensión, deterioro de la perfusión periférica. 4. Gastrointestinales: intolerancia a la alimentación, succión deficiente, distensión abdominal. 5. Lesiones cutáneas y subcutáneas: petequia, esclerodermia. 6. Inespecíficos: irritabilidad, letargo, hipotonicidad.

Hallazgos de laboratorio: 1. Recuento de leucocitos  $< 4000$  /mm<sup>3</sup> o  $> 20 000$  /mm<sup>3</sup>. 2. Neutrófilos inmaduros/totales (I/T):  $\geq 0,2$ . 3. Recuento de trombocitos:  $< 100 000$  /mm<sup>3</sup>. 4. Proteína C-reactiva (PCR)  $> 1,5$  mg/dl o procalcitonina  $\geq 2$  ng/ml. 5. Intolerancia a la glucosa, al menos, dos veces: hiperglucemia ( $>180$  mg/dl) o hipoglucemia ( $< 45$  mg/dl). 6. Acidosis metabólica: exceso de base  $< -10$  mmol/l o lactato sérico  $> 2$  mmol/l.

Se registraron los siguientes datos de los bebés: fecha de nacimiento, peso al nacer, tipo de parto, semanas de gestación y sexo. Se evaluaron la edad materna, cantidad de embarazos, enfermedades durante el embarazo (corioamnionitis, diabetes gestacional, rotura prematura de membranas, infección urinaria, preeclampsia, eclampsia), suplementación con vitamina D durante el embarazo, nivel educativo de la madre, matrimonio consanguíneo y uso de hiyab. También se midió la concentración sérica de 25(OH)D de las madres al mismo tiempo que los bebés. En Turquía, desde 2011, se recomienda la suplementación con vitamina D (1200 UI al día) en todas las embarazadas a partir de las 12 semanas de gestación hasta los 6 meses después del parto. La suplementación con vitamina D durante el embarazo se dividió en tres grupos: 1. Ninguna 2. Ingesta irregular (en total  $< 6$  meses). 3. Ingesta regular. A las madres que tenían una concentración sérica de 25(OH)D baja se las derivó a un médico de cabecera para que recibieran tratamiento. Se registraron las hospitalizaciones previas de los bebés, su edad al momento del diagnóstico, el uso de sonda permanente, duración del uso de respirador, antibioticoterapia, uso de cardiotónicos y

duración del tratamiento.

Se evaluaron los siguientes parámetros en todos los recién nacidos con sospecha de sepsis de aparición tardía: hemoglobina, hematocrito, leucocitos, cociente de neutrófilos I/T, PCR, calcio (Ca), fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FA). Se obtuvieron muestras para hemocultivo, urocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) de todos los bebés del grupo del estudio antes de iniciar la antibioticoterapia. Después de las 48 a 72 horas de tratamiento, se repitieron el hemograma, cociente de neutrófilos I/T, PCR y hemocultivo, y también el cultivo de LCR y el urocultivo si los primeros habían sido positivos.

Se diagnosticó infección urinaria si se observaba una proliferación de  $\geq 10\ 000$  UFC/ml de un único microorganismo en el urocultivo obtenido de la sonda urinaria. Se evaluó el aparato urinario mediante ecografía renal en todos los pacientes con diagnóstico de infección urinaria. Se diagnosticó meningitis mediante evaluación bioquímica y microbiológica del LCR obtenido mediante punción lumbar.

La concentración sérica de 25(OH)D de los bebés con diagnóstico de sepsis y de sus madres se evaluaron en el transcurso de 72 horas. La concentración sérica de 25(OH)D se midió mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA) con el autoanalizador de hormonas de BeckmanCoulter.

El programa SPSS Statistics 17.0 de IBM se utilizó para el análisis estadístico. Se hizo la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si las variables tenían una distribución normal. Se usó la mediana (intervalo intercuartílico [IIC]) para el análisis estadístico descriptivo de las variables sin distribución normal y la media  $\pm$  desviación estándar (DE) para las variables con distribución normal. La prueba  $\chi^2$  se utilizó para los datos categóricos y la prueba de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica para los datos numéricos sin distribución normal. Se usó la prueba de correlación de Pearson para establecer la correlación entre la concentración de vitamina D de la madre y del bebé. La curva de rendimiento diagnóstico (ROC) sirvió para determinar el valor de corte de la concentración de 25(OH)D con una sensibilidad y especificidad óptimas para predecir la sepsis de aparición tardía. En este estudio, se aceptó un nivel de significancia de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En total, 1137 pacientes fueron hospitalizados en nuestra UCIN durante el período del estudio.

De estos pacientes, se diagnosticó sepsis en 175 recién nacidos según los criterios de la EMA. Se excluyó del estudio a 82 pacientes porque tenían sepsis de aparición temprana. Entre los pacientes restantes, se excluyó a 47 de 93 pacientes con sepsis de aparición tardía debido a sepsis intrahospitalaria, nacimiento prematuro, neumonía, alteraciones renales y estado de refugiado. El grupo del estudio estuvo compuesto por 46 bebés nacidos a término con sepsis extrahospitalaria de aparición tardía (Figura 1), mientras que, para el grupo de referencia, se seleccionó a 46 pacientes con hiperbilirrubinemia.

La media del peso al nacer de los 46 bebés en el grupo del estudio fue de  $3213 \pm 500$  g y la media de la edad gestacional fue de  $38,7 \pm 1,4$  semanas. En el grupo del estudio, el 56,5 % de los recién nacidos eran varones y el 63 % había nacido por cesárea. El peso al nacer, la edad gestacional, el sexo, el tipo de parto, las hospitalizaciones previas y la presencia de un hermano fueron similares entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Se observó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la edad al momento del ingreso ( $p = 0,001$ ). Todos los datos demográficos se resumen en la Tabla 1. La edad materna, las enfermedades relacionadas con el embarazo (diabetes gestacional, hipertensión, preeclampsia), el nivel educativo de la madre y la tasa de uso de hiyab y de matrimonio consanguíneo fueron similares entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ). La suplementación con vitamina D durante el embarazo fue menor en las madres del grupo del estudio que en el grupo de referencia ( $p = 0,001$ ) (Tabla 2).

En la Tabla 3, se describe la presentación clínica de la sepsis de aparición tardía. Los microorganismos aislados en los hemocultivos de los pacientes fueron los siguientes: 10 microorganismos grampositivos (5 casos de estreptococo del grupo B, 3 *Streptococcus pneumoniae*, 2 *Enterococcus spp*) y 4 microorganismos gram negativos (2 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Escherichia coli*). En los urocultivos se observaron microorganismos gramnegativos (12 *Escherichia coli*, 2 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*) en 15 pacientes y microorganismos grampositivos (1 *Enterococcus spp*, 1 *Streptococcus pneumoniae*) en 2 pacientes. Se detectó *Staphylococcus aureus* en el cultivo del LCR de un paciente. Se aislaron estafilococos coagulasa-negativos en el hemocultivo de tres pacientes, pero dado que el hemocultivo de control de estos pacientes fue negativo, se consideró contaminación cutánea.

FIGURA 1. Diagrama de flujo del grupo del estudio

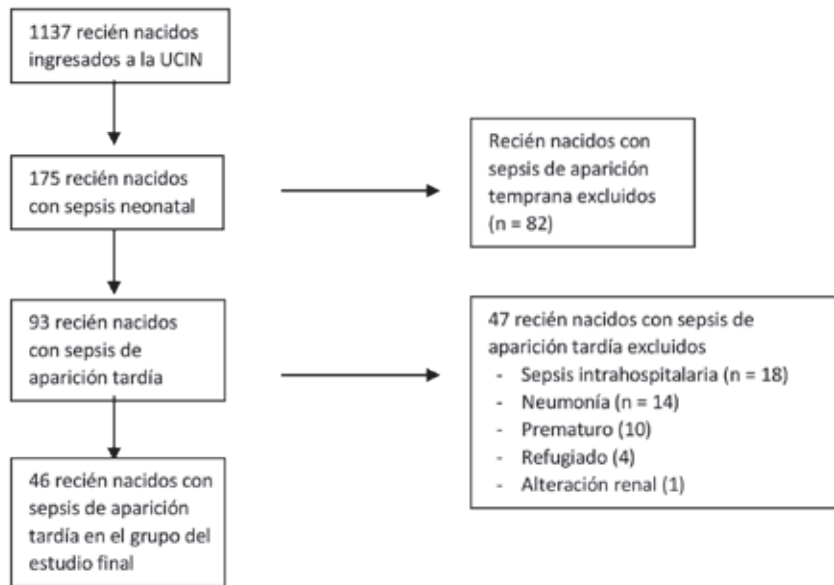


TABLA 1. Características demográficas del grupo del estudio y del de referencia

	Grupo del estudio (n = 46)	Grupo de referencia (n = 46)	p
Peso al nacer (g), media ± DE	3213 ± 500	3135 ± 368	0,395
Edad gestacional, media ± DE	38,7 ± 1,4	38,2 ± 1,4	0,413
Sexo			
Femenino, n (%)	20 (43,5)	18 (39,1)	0,672
Masculino, n (%)	26 (56,5)	28 (60,9)	
Tipo de parto			
Normal, n (%)	17 (37)	23 (50)	0,207
Cesárea, n (%)	29 (63)	23 (50)	
Hospitalización previa, n (%)	9 (19,6)	3 (6,5)	0,063
Edad al momento del ingreso, (días) media ± DE	14,3 ± 4,8	10,5 ± 5,4	0,001
Presencia de un hermano, n (%)	33 (71,7)	24 (52,1)	0,053

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Características demográficas de las madres

	Grupo del estudio (n = 46)	Grupo de referencia (n = 46)	p
Edad materna, media ± DE	27,30 ± 6,25	28,33 ± 6,5	0,456
Comorbilidad perinatal, n (%) (DG, HT, etc.)	5 (10,8)	1 (2,1)	0,315
Nivel educativo, n (%)			
Ninguna educación	2 (4,3)	3 (6,5)	0,074
Educación primaria	25 (54,3)	14 (30,4)	
Educación secundaria	16 (34,8)	22 (47,8)	
Educación universitaria	3 (6,5)	7 (15,2)	
Uso de hiyab, n (%)	33 (71,7)	32 (69,6)	0,819
Consanguinidad, n (%)	4 (8,7)	7 (15,2)	0,335
Suplementación con vitamina D durante el embarazo, n (%)			
Ninguna	26 (56,5)	7 (15,2)	0,001
Ingesta irregular	18 (39,1)	32 (69,6)	
Ingesta regular	2 (4,3)	7 (15,2)	

DG: diabetes gestacional; HT: hipertensión; DE: desviación estándar.

En el grupo del estudio, ningún paciente requirió ventilación mecánica, ninguno recibió cardiotónicos y no se detectó mortalidad. Cuando se compararon los resultados de laboratorio, la concentración de hemoglobina, hematocrito y leucocitos varió entre los grupos ( $p < 0,05$ ), pero la de trombocitos, Ca, P y FA fue similar ( $p > 0,05$ ) (Tabla 4).

La concentración sérica de 25(OH)D de los niños y las madres del grupo del estudio fue significativamente menor que la del grupo de referencia ( $p < 0,001$ ) (Tabla 4). Se observó una correlación positiva entre la concentración de 25(OH)D de las madres y los niños de ambos grupos ( $r: 0,38; p < 0,001$ ). El mejor valor de corte de la 25(OH)D según el análisis ROC se estableció en 15,45 ng/ml, con una sensibilidad del 91,3 % y una especificidad del 71,7 % (ABC = 0,824; intervalo de confianza del 95 %: 0,737-0,912;  $p < 0,001$ ) para predecir la sepsis de aparición tardía (Figura 2).

## DISCUSIÓN

En este estudio observacional prospectivo, la concentración sérica de 25(OH)D fue inferior en los bebés nacidos a término con

sepsis extrahospitalaria de aparición tardía y en sus madres en comparación con el grupo de referencia. Se observó una correlación positiva entre la concentración sérica de 25(OH)D de los niños y sus madres. El mejor valor de corte para la vitamina D, que determina el riesgo de sepsis de aparición tardía, se estableció en 15,45 ng/ml (sensibilidad: 91,3 %; especificidad: 71,7 %; área bajo la curva: 0,824;  $p < 0,001$ ). Una concentración de vitamina D inferior a 15,45 ng/ml podría aumentar el riesgo de sepsis de

FIGURA 2. Curva de rendimiento diagnóstico (ROC) para predecir el valor de corte de la concentración de 25-hidroxivitamina D para la sepsis neonatal de aparición tardía

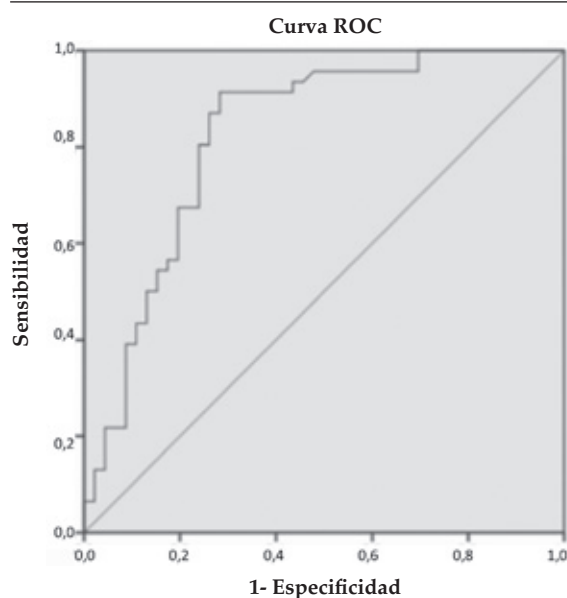


TABLA 3. Presentación clínica de sepsis de aparición tardía

	Grupo del estudio, n (%)
Infección primaria del torrente sanguíneo	14 (30,4)
Infección urinaria	17 (37)
Meningitis	1 (2,2)
Sepsis clínica	14 (30,4)

TABLA 4. Resultados de laboratorio de los recién nacidos

	Grupo del estudio (n = 46)	Grupo de referencia (n = 46)	p
Hemoglobina (g/dl) media ± DE	14,8 ± 2,3	16,2 ± 2,1	0,020
Hematocrito (%), media ± DE	44 ± 6,9	48,9 ± 6,6	0,010
Recuento de leucocitos (/mm <sup>3</sup> ), media ± DE	16 658 ± 5163	10 726 ± 2080	0,000
Recuento de trombocitos (/mm <sup>3</sup> ), media ± DE	316 152 ± 127 382	311 450 ± 91 011	0,839
Ca (mg/dl), media ± DE	9,7 ± 0,7	9,9 ± 0,7	0,060
P (mg/dl), media ± DE	6,1 ± 1,1	6,1 ± 1,1	0,891
FA (U/l), media ± DE	237 ± 100	259 ± 90	0,277
Neutrófilos inmaduros/totales, media ± DE	0,31 ± 0,1	na	
PCR (mg/dl), media ± DE	5,98 ± 1,03	na	
25(OH)D neonatal (ng/ml), media ± DE	12,9 ± 6,36	21 ± 6,38	<0,001
25(OH)D materna (ng/ml), media ± DE	9,8 ± 6,07	15,3 ± 4,71	<0,001

FA: fosfatasa alcalina; Ca: calcio; PCR: proteína C-reactiva; na: no aplicable; P: fósforo; DE: desviación estándar; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.



aparición tardía en los recién nacidos. Por lo tanto, ofrecer suplementación con vitamina D a las embarazadas con una concentración baja de vitamina D, y a sus bebés después del nacimiento, podría tener un efecto en la prevención de las infecciones en el período neonatal.

Desde hace años, se sabe que la vitamina D es una hormona esteroidea liposoluble que tiene una función en la homeostasia del calcio y mantiene la mineralización ósea. En la última década, se detectó el receptor de vitamina D (RVD) y también se demostró la presencia de una enzima activadora de la vitamina D, la 1-alfa hidroxilasa (CYP27B), en otros tejidos además de los riñones, como las células del sistema inmunitario, los intestinos, el páncreas y la próstata. Por lo tanto, además de los efectos clásicos conocidos de la vitamina D, se ha sugerido que la vitamina D especialmente activa tiene propiedades similares a las citocinas activas locales.<sup>17</sup> Dado que la inmunidad adaptativa no está bien desarrollada en los recién nacidos, la protección contra los microorganismos patógenos está influenciada principalmente por el sistema inmunitario innato.<sup>18</sup> La vitamina D tiene un efecto complejo en las funciones inmunitarias y realza la inmunidad innata. Dado que la vitamina D se usa como sustrato para la producción de los péptidos antimicrobianos, como la catelicidina, puede tener una función importante para prevenir las infecciones durante el embarazo y la primera infancia.<sup>19</sup> En un estudio reciente, se informó deficiencia de vitamina D asociada con una reducción en los subgrupos de linfocitos y cambios en la activación de linfocitos T, lo que podría incrementar el riesgo de infección en los recién nacidos.<sup>20</sup> En nuestro estudio, la suplementación con vitamina D durante el embarazo fue menor en las madres de los bebés con diagnóstico de sepsis en comparación con el grupo de referencia. En estudios realizados en Turquía, se observó que la concentración de vitamina D en las embarazadas varía entre 4,97 ng/ml y 14,82 ng/ml.<sup>21-23</sup> Si bien este es un país mayormente soleado, por motivos culturales, la vestimenta cubierta y los períodos más breves de exposición al sol podrían llevar a una concentración baja de vitamina D en las mujeres.

La Sociedad de Endocrinología define una concentración sérica de 25(OH)D  $\leq$  20 ng/ml como deficiencia de vitamina D.<sup>24</sup> Según esta clasificación, la concentración de vitamina D fue deficiente en las madres de ambos grupos (9,8 ng/ml frente a 15,3 ng/ml). La prevalencia

global de deficiencia de vitamina D es alta y varía entre el 9 %-24 % y el 36 %-90 % en los niños sanos de los países de ingresos altos frente a los países de ingresos medios y bajos.<sup>25</sup> Un metanálisis reciente demostró que la deficiencia de 25(OH)D en niños con enfermedad aguda y crítica es alta y está asociada con un aumento de la mortalidad.<sup>25</sup> Además, se observó una correlación positiva entre la concentración de 25(OH)D de las madres y sus bebés. Estudios similares demostraron una correlación entre la concentración materna de 25(OH)D y la sangre del cordón umbilical.<sup>13-15</sup> La concentración de vitamina D de los recién nacidos parece depender de la reserva materna; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud no recomienda la suplementación sistemática con vitamina D durante el embarazo.<sup>26</sup> No existe evidencia suficiente de que la suplementación sistemática con vitamina D durante el embarazo mejore el desenlace maternoinfantil según un metanálisis Cochrane de 2016.<sup>27</sup> Si bien la suplementación con vitamina D en una dosis de 1200 UI al día en todas las embarazadas a partir de las 12 semanas de gestación hasta los 6 meses después del parto es una recomendación vigente en Turquía desde 2011, la tasa de suplementación regular con vitamina D durante el embarazo fue baja en ambos grupos de nuestro estudio. En las regiones donde la deficiencia de vitamina D es frecuente, como en nuestro país, podría recomendarse la suplementación con vitamina D para las embarazadas.

En nuestro estudio, si bien la presentación clínica más frecuente de sepsis de aparición tardía fue la infección urinaria, en segundo y tercer lugar se observaron la infección primaria del torrente sanguíneo y la sepsis clínica. En un estudio suizo, la prevalencia de la infección primaria del torrente sanguíneo y de infección urinaria fue del 45 % y el 32 % en la sepsis extrahospitalaria de aparición tardía, respectivamente.<sup>28</sup> El hemocultivo es la prueba diagnóstica de referencia para la sepsis neonatal, aunque la sepsis con cultivo negativo es la causante de la mayoría de los casos en los países en vías de desarrollo.<sup>29</sup> Una menor determinación de infección primaria del torrente sanguíneo en nuestro estudio podría deberse a los problemas técnicos para aislar microorganismos en el hemocultivo. Por lo tanto, el diagnóstico de sepsis se basó en los hallazgos clínicos y de laboratorio.

En nuestro estudio, la concentración sérica de 25(OH)D de los bebés con sepsis de aparición tardía fue inferior que en el grupo de referencia

(grupo del estudio:  $12,9 \pm 6,36$  ng/ml frente al grupo de referencia:  $21 \pm 6,38$  ng/ml;  $p < 0,001$ ). El valor de corte de la 25(OH)D, que determina el riesgo de sepsis de aparición tardía en los recién nacidos, se estableció en 15,45 ng/ml. La relación entre la concentración de vitamina D y la sepsis neonatal de aparición temprana se demostró por primera vez en dos estudios realizados en 2015.<sup>10,30</sup> En el primero, llevado a cabo por Çetinkaya y cols., se estableció que la concentración sérica de 25(OH)D era menor en los bebés y las madres del grupo con sepsis de aparición temprana en comparación con el grupo de referencia.<sup>10</sup> En el segundo, de Cizmeci y cols., se observó un aumento del riesgo de sepsis neonatal de aparición temprana en los recién nacidos con una concentración baja de 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical.<sup>30</sup> Después de estos estudios que demostraron el efecto de la vitamina D en la sepsis de aparición temprana, se hicieron estudios similares en relación con la sepsis de aparición tardía. En un estudio de la India, se midió la concentración de 25(OH)D en los recién nacidos con sepsis de aparición tardía; de manera similar a nuestro estudio, la concentración de 25(OH)D en los bebés y sus madres fue inferior en el grupo del estudio en comparación con el grupo de referencia (grupo del estudio: 15,4 ng/ml frente al grupo de referencia: 21,4 ng/ml;  $p = 0,001$ ).<sup>11</sup> A diferencia de nuestro estudio, este incluyó también bebés prematuros tardíos y pacientes hospitalizados con neumonía. En otro estudio realizado en 175 recién nacidos a término con cultivos positivos para sepsis de aparición tardía, la concentración media de 25(OH)D fue más baja que en el grupo de referencia con bebés sanos (grupo con sepsis: 12,28 ng/ml frente al grupo de referencia: 14,88 ng/ml;  $p = 0,002$ ).<sup>31</sup> Una concentración baja de 25(OH)D en la madre y el bebé podría ser un factor de riesgo de infecciones neonatales. La sepsis extrahospitalaria de aparición tardía sigue siendo un problema importante en los países en vías de desarrollo. Una concentración baja de vitamina D en los recién nacidos, que se correlaciona con la concentración materna de 25(OH)D, podría aumentar el riesgo de sepsis neonatal de aparición tardía. Con la recomendación de suplementación regular con vitamina D y la exposición al sol durante el embarazo, se podría alcanzar una concentración adecuada de vitamina D en los recién nacidos. Por lo tanto, sería posible contribuir a la prevención de la sepsis de aparición tardía en el período neonatal. Se requieren estudios adicionales para

demostrar los efectos de la vitamina D en las infecciones neonatales.

Este estudio tuvo las siguientes limitaciones:

1. La concentración sérica de 25(OH)D de los recién nacidos del grupo del estudio se obtuvo durante la infección, pero no fue posible su medición antes y después del período de infección.
2. El grupo de referencia se seleccionó entre los pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia, por lo que la edad al momento del ingreso fue inferior a la del grupo del estudio.
3. La tasa de sepsis demostrada mediante cultivo fue baja debido a problemas técnicos.
4. El tamaño de la muestra fue pequeño.

A modo de conclusión, en este estudio, la concentración de 25(OH)D fue inferior en los bebés nacidos a término con sepsis de aparición tardía y en sus madres en comparación con el grupo de referencia. Se observó una correlación positiva entre la concentración sérica de 25(OH)D de los niños y sus madres. ■

## REFERENCIAS

1. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. En: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J (eds). *Remington and Klein's Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. Pags.217-71.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*. 2005; 365(9462):891-900.
3. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100(3):F257-63.
4. Valdivielso JM, Fernández E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006; 371(1-2):1-12.
5. Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, McCarthy R, et al. Vitamin D and neonatal immune function. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(7):639-46.
6. Mookherjee N, Rehaume LM, Hancock RE. Cathelicidins and functional analogues as antiseptic molecules. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11(8):993-1004.
7. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(4):473-7.
8. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997; 349(9068):1801-4.
9. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2015; 15:84.
10. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol*. 2015; 35(1):39-45.
11. Dhandai R, Jajoo M, Singh A, Mandal A, Jain R. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal sepsis. *Paediatr Int Child Health*. 2018; 38(3):193-7.

12. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009; 1(6):266-9.
13. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10):2341-57.
14. Khalesi N, Bahaeddini SM, Shariat M. Prevalence of maternal vitamin D deficiency in neonates with delayed hypocalcaemia. *Acta MedIran.* 2012; 50(11):740-5.
15. Thorne-Lyman A, Fawzi W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: asystematic review and meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 (Suppl 1):75-90.
16. European Medicines Agency. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis. London; EMA, 2010. [Fecha de acceso: 13 de enero de 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf).
17. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7):2502-21.
18. Firth MA, Shewen PE, Hodgins DC. Passive and active components of neonatal innate immune defenses. *Anim Health Res Rev.* 2005; 6(2):143-58.
19. Chesney RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatr.* 2010; 156(5):698-703.
20. Youssef MAM, Zahran AM, Hussien AM, Elsayh KI, et al. In neonates with vitamin D deficiency, low lymphocyte activation markers are risk factors for infection. *Paediatr Int Child Health.* 2018; 39(2):111-8.
21. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26(1):53-60.
22. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, et al. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(5):548-51.
23. Özdemir AA, ErcanGündemir Y, Küçük M, Yıldırım-Sarıcı D, et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018; 10(1):44-50.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.
25. Cariolou M, Cupp MA, Evangelou E, Tzoulaki I, Berlanga-Taylor AJ. Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9(5):e027666.
26. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization, 2016. [Fecha de acceso: 13 de enero de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf;jsessionid=FE C7D02BC085AEA4D2C49209397A0E66?sequence=1>.
27. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1):CD008873.
28. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, et al. Swiss Pediatric Sepsis Study. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2018; 201:106-14.e4.
29. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(1 Suppl):S3-9.
30. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, Ayyildiz A, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case control study from a tertiary care center in Turkey. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(6):809-15.
31. Agrawal A, Gupta A, Shrivastava J. Role of Vitamin-D Deficiency in Term Neonates with Late-Onset Sepsis: A Case-Control estudio. *J Trop Pediatr.* 2019; 65(6):609-16.