
Sepsis Neonatal

Neonatal Sepsis

Cinthy Pacheco Mazzini *
David González Chica *

Resumen

La sepsis neonatal bacteriana y la meningitis constituyen la mayor causa de morbilidad y mortalidad neonatal, con una incidencia que oscila entre 1 y 10 casos por cada 1000 nacidos vivos y una mortalidad del 10-40%. Su alta frecuencia y las complicaciones que se presentan, hacen necesario mejorar el reconocimiento precoz de los factores de riesgo asociados y de los variados síntomas que se pueden presentar, que a pesar de ser inespecíficos, permiten poner en alerta sobre este padecimiento e iniciar una terapia antibiótica precoz, brindar las medidas de soporte necesarias, y poner en práctica la gran variedad de exámenes disponibles para confirmar su diagnóstico, con el fin de mejorar la supervivencia y reducir al mínimo las graves secuelas, especialmente de tipo neurológicas, producto de la sepsis neonatal. El objetivo de la presente publicación es realizar un estudio completo de las variables relacionadas con esta enfermedad.

Palabras claves: sepsis neonatal, etiología, bacterias, nacidos vivos.

Introducción

Las infecciones bacterianas sistémicas constituyen la mayor causa de morbimortalidad infantil en el primer mes de vida. La sepsis neonatal bacteriana y la meningitis constituyen las principales representantes, con una incidencia que oscila entre 1-10 casos por cada 1000 nacidos vivos y una mortalidad del 10-40% y una morbilidad significativa, especialmente por las secuelas de la meningitis. Sin embargo, a pesar de su alta frecuencia, las manifestaciones clínicas son tan diversas e inespecíficas, pudiendo ser producto de varias enfermedades que se presentan en la etapa neonatal (11). Existen una serie de factores de riesgo, tanto maternos como neonatales, que ponen al neonato en riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana, y cuya determinación ponen en alerta al médico, de manera que se pueda iniciar

Summary

Bacterial neonatal sepsis and meningitis are the most frequent causes of neonatal morbidity and mortality, with an incidence of 1 to 10 cases for each 1000 new alive borns and a mortality rate of 10-40%. Its high frequency and complications, make it necessary to improve the early recognition of the risk factors associated and the multiple symptoms that can present, which in spite of being non specific, allow us to be on alert of this suffering and to begin a precocious antibiotic therapy, to offer the necessary support measures, and to put into practice the great variety of exams available to confirm the diagnosis, with the purpose of improving survival and reduce to the minimum its serious sequels, especially the neurological type, produced by neonatal sepsis. The objective of the present publication is to carry out a complete study about the variables related to this illness.

oportunamente la administración de un esquema antibiótico empírico adecuado (12, 25).

Epidemiología y patogénesis

Durante toda la gestación hasta la amniorraxis, el feto se encuentra en un entorno estéril, y es en el momento del parto y en el período neonatal inmediato en que el niño va a exponerse a diversos microorganismos (6).

En el útero materno el feto se encuentra protegido por una serie de mecanismos (16):

1. Barrera física por el moco cervical, placenta y vellosidades
2. Líquido amniótico bacteriostático
3. Sistema inmune materno
4. Transferencia de IgG materna

La flora bacteriana vaginal es muy variada, en la cual pueden llegar a encontrarse los siguientes gérmenes:

• **Flora aerobia:**

Frecuentes (50-100%): Staphylococcus epidermidis, lactobacilos, difteroides, estreptococos α -hemolíticos.

Infrecuentes: Gardnerella vaginalis (20%), Proteus y Klebsiella (10%), Estreptococos grupo D (10-40%).

• **Flora anaerobia:** (70%)

Bacteroides (85%), en especial B. Fragilis (30%)

Peptococcus y Peptostreptococcus (40%)

Clostridium (20%)

Inmunidad

En el neonato, especialmente en el prematuro y de bajo peso al nacer, se encuentran algunas variaciones en cuanto a su inmunidad:

Polimorfonucleares (PMN):

- Descenso de la quimiotaxis
- Descenso en la movilización de receptores celulares de superficie
- Capacidad bactericida puede estar comprometida
- Fagocitosis normal
- Almacenamiento de neutrófilos en médula ósea y el porcentaje de mitosis está disminuido.

Complemento:

- Componentes ligeramente disminuidos
- Generación defectuosa de factores quimiotácticos y de opsoninas.

Células T:

- La inmunidad celular tiene función normal tempranamente en la gestación, pero no responde a los antígenos extraños específicos.
- El incremento en el número de linfocitos T supresores puede inhibir la producción de anticuerpos prenatalmente.

Células B e Inmunoglobulinas(Ig):

Los recién nacidos son dependientes de un transporte activo de IgG a través de la placenta. Un déficit cuantitativo de IgG es más evidente en los niños con muy bajo peso al nacer pues a pesar de que es transmitida al feto a partir de la 8-10 semanas de gestación, la mayoría de la IgG atraviesa la placenta después de las 32 semanas de gestación, por lo que la IgG en infantes pretérmino es menor en comparación con la de infantes a término. Estos niveles normalmente disminuyen en los primeros meses de vida, produciendo una

hipogammaglobulinemia postnatal fisiológica, lo que puede contribuir a incrementar el riesgo de infecciones nosocomiales en el período neonatal, especialmente en niños con muy bajo peso al nacer (6, 20).

Lo anterior indica que en el neonato el sistema inmune es relativamente deficiente y se deteriora más por trastornos como acidosis, premadurez, hipoxia, ictericia y alteraciones metabólicas. Al adicionar los factores de protección bacteriana que les brindan actividad antifagocítica, impidiendo la exposición de antígenos profundos que activarían la vía alterna, incrementan el riesgo de sepsis (6, 10, 17).

Factores predisponentes

Existen múltiples factores de riesgo identificados, algunos de los cuales pueden multiplicar el riesgo hasta en 10 veces (6, 7, 17).

a) Factores de riesgo Maternos:

1. Parto prematuro
2. Ruptura prematura de membranas (RPM)
3. Infección materna periparto

Uno de los 3 factores de riesgo mencionados se encuentra hasta en el 65% de las madres de infantes que desarrollan sepsis neonatal (28). El porcentaje de neonatos nacidos de madres con colonización vaginal por el SGB y que desarrollan sepsis es del 1-2%, cantidad que se incrementa a un 15,2% en caso de parto prematuro (<37 semanas), 10,7% en caso de corioamnionitis o de RPM > 18 horas y en un 9,7% en caso de bacteriemia materna posparto (7).

El porcentaje de infección neonatal se incrementa más de 10 veces cuando existe RPM de >24 horas, aunque el porcentaje comienza a incrementarse desde las 18 horas, pudiendo encontrarse este factor de manera aislada hasta en el 49% de los casos de sepsis neonatal. En el caso de fiebre materna, el riesgo se incrementa 4 veces con temperatura >37,5°C y en 10 veces en caso de temperatura >38°C (7, 21).

Se han establecido otros factores de riesgo menores:

- Corioamnionitis
- Tactos vaginales frecuentes (21)

- Uso de corticoides asociada a RPM y parto prematuro (14, 18)
- Uso de anestesia epidural (15)
- Inercia uterina y utilización de fórceps
- Nivel socioeconómico bajo
- Embarazo gemelar, teniendo el primer gemelo mayor riesgo por la posibilidad de contraer la infección por vía intrauterina ascendente.
- La toxicomanía de las madres (como la heroína) altera la actividad de los linfocitos T del neonato hasta el primer año de vida (6).

b) Factores neonatales

El factor de riesgo más importante de los neonatales es el bajo peso al nacer (6). La relación de sepsis reportada según el peso es de 8 veces más alta en infantes de 1000-1500 gramos que en aquellos con peso de 2000-2500 gramos (7, 20). Boyer y col (2) estudiaron 32384 neonatos y encontraron que el porcentaje de sepsis neonatal por el SGB era 26 veces más alto en infantes con peso <1000 gramos que en aquellos con peso >2500 gramos. En los neonatos con bajo peso al nacer la sepsis ocasiona una mortalidad del 4% en los tres primeros días de nacido y de un 45% después de las dos semanas (13).

En estos niños con muy bajo peso al nacer existen una serie de factores asociados que predisponen a las infecciones (6, 17, 20):

1. La anatomía y función de la piel es inmadura, por lo que la barrera a infecciones se ve comprometida.
2. Riesgo exógeno por procedimientos invasivos repetidos (catéteres umbilicales, venosos centrales, cánulas periféricas, catéteres urinarios e intubación endotraqueal), asistencia respiratoria y nutricional.
3. Tratamientos múltiples con antibióticos de amplio espectro que incrementan el riesgo de resistencia o por el riesgo de infecciones oportunistas.
4. Larga estancia en unidades de cuidados intensivos.
5. Enfermedades acompañantes neonatales, como ECN.
6. Deficiente sistema inmune.

Se ha encontrado además un ligero predominio por el sexo masculino (en especial los bacilos entéricos gram negativos) (6).

Considerando juntos los factores de riesgo maternos y neonatales, se ha establecido un porcentaje de ataque de 7,6/1000 nacidos vivos y una mortalidad del 33% para los neonatos con sepsis por SGB si se encuentran combinados un peso <2500gramos, RPM >18 horas y fiebre materna intraparto >38°C, mientras que los recién nacidos sin esos factores de riesgo tienen una incidencia de sepsis neonatal del 0,6/1000 nacidos vivos y una mortalidad en los sujetos infectados del 6% (7).

Agentes causales

Los gérmenes más frecuentes son los estreptococos del grupo B (SGB) y la *Escherichia coli*, responsables del 60-70% de todas las infecciones, y en tiempos recientes se han añadido la *Listeria monocytogenes*, el *Stafilococo epidermidis* y *aureus*, y otras bacterias coliformes (*Klebsiella* y *Enterobacter*) (6, 9, 12). Es necesario establecer que la sepsis neonatal puede dividirse en dos grupos, dependiendo de la edad de inicio de la sintomatología, puesto que en base a esta división existen gérmenes que son más frecuentes en cada grupo y del que depende el tratamiento antibiótico empírico:

- **Sepsis neonatal temprana (0 a 4 días de edad):** SGB y *Escherichia coli* 60-70% de las infecciones. Además *Listeria* (rara en los EEUU), *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* (poco común), *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos grupo A.
- **Sepsis neonatal tardía (>5 días de edad):** *Staphylococcus aureus*, SGB, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae* (17).

1. *Streptococos Grupo B (SGB)*

Es el principal agente etiológico de sepsis y meningitis en los Estados Unidos. Suele causar sepsis neonatal temprana, con una incidencia de 2-4/1000 nacidos vivos (7, 16, 25). Un 35% de las gestantes presentan colonización vaginal y/o rectal por SGB, con una transmisión vertical de la madre al niño en el 40-70% de las mujeres colonizadas, y sólo el 7% de los casos se presenta luego del primer día de vida (transmisión horizontal a través de las manos del personal de la sala de cunas a los recién nacidos) (6, 21). Se estima que 1/100 colonizados por el SGB desarrollará la enfermedad

por este microorganismo (6, 16). Por lo menos 5 serotipos capsulares del SGB han sido identificados (BI a BV). Estos a su vez pueden ser divididos en subclases según los polisacáridos y antígenos proteicos aislados de la cápsula y de la pared celular. Todos los serotipos pueden causar colonización vaginal y enfermedad neonatal temprana, sin embargo el 85-90% de los casos de meningitis neonatal temprana y de sepsis tardía tienen cápsula del tipo III, el cual contiene ácido siálico que le confiere propiedades antifagocíticas.

2. *Escherichia coli K1 (ECK1)*

Es causante de sepsis en 1-2/1000 nacidos vivos. Su estructura antigénica es muy compleja: contiene 160 antígenos somáticos (O), 100 capsulares (K) y 50 flagelares (H), producen hemolisina, presentan el plásmido CoIV y expresan diferentes clases de proteínas estructurales filamentosas denominadas pili. El antígeno polisacárido capsular K1 está íntimamente relacionado con enfermedad invasiva, puesto que las cepas portadoras del mismo son causantes del 75% de los casos de meningitis neonatal por E. coli (en laboratorio se ha demostrado su gran afinidad por las meninges) y del 40% de los casos de sepsis. Este antígeno le confiere resistencia a la fagocitosis por los polimorfonucleares, con lo que se retrasa su eliminación de la circulación. Además activa pobremente la vía clásica del complemento, de manera que la protección del individuo depende de la activación mediada por anticuerpos de la vía alterna, pero infortunadamente el polisacárido K1 es un inmunógeno débil, de modo que prácticamente no existen anticuerpos neonatales provistos por su madre; por ello las cepas K1 se vinculan con enfermedad más grave que las cepas que no son K1. Los cultivos rectales de mujeres han demostrado que del 40-45% de ellas son portadoras de la EK1, mientras que en los neonatos de 2 días de vida existe un índice de colonización del 20-30%. En el personal hospitalario se ha determinado colonización en un 40% (6,7).

La transmisión de la E. coli se puede efectuar de manera vertical (70% de los casos, dentro de las primeras 48 horas) y horizontal (10-15% de los casos, luego de 3 a 4 días de vida). El índice de colonización es de 200 a 300/1000 nacidos vivos, con un cociente colonización y enfermedad de 200 a 300:1 (6).

3. *Listeria monocytogenes*

La listeria es un germen del que se conoce poco epidemiológicamente; puede localizarse en el aparato genitourinario de mujeres embarazadas, en la faringe de niños y en la nariz de varones adultos, con un índice de transmisión del 1 al 30% (6). Es difícil establecer su incidencia, pero se acerca a 13/100000 nacidos vivos. Tanto la inmunidad celular como la humoral toman parte en la resistencia contra este germen (7).

4. *Estafilococos*

El estafilococo aureus resistente a la meticilina (MRSA) es causante de sepsis cuando existen factores de riesgo como: hospitalización prolongada, uso previo de antibióticos, exceso de personal, uso de catéter venoso central permanente, derivaciones cefalorraquídeas, ventilación mecánica y premadurez.

Los estafilococos coagulasa negativos (epidermidis) también son causantes de sepsis, y son gérmenes comunes de la flora normal en la mucosa nasal y el ombligo del recién nacido, son tolerantes a la desecación y a los cambios de temperatura (6). Son una causa importante de bacteriemia en neonatos, causando >50% de los casos ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Es controversial si el aislamiento de este germen en sangre es verdadera bacteriemia o es una contaminación del cultivo; pero se incluyen como causantes de sepsis neonatal temprana solo si el germen se aísla de 2 o más hemocultivos o si existen signos de enfermedad (21).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son tan variadas, que muchas de ellas son comunes a otras enfermedades, como la hipoglicemia, hipocalcemia, hipoxemia y hemólisis, por lo que la sepsis no debe diagnosticarse sólo basados en los signos y síntomas, pero sí poner en alerta al investigador para realizar su detección oportuna, especialmente si existen factores de riesgo (6, 7, 17). Las manifestaciones se relacionan principalmente con trastornos de la termorregulación, respiración y función gastrointestinal.

- Las anomalías de la termorregulación suelen ser las manifestaciones iniciales, pudiendo manifestarse como hipertermia (40% de los casos) o como hipotermia (el rango de temperatura isotérmica normal en neonatos es de 36 a 37°C). La sepsis debe considerarse cuando las temperaturas anormales se mantienen por más de 1 hora. Hipotermia es más común en infantes pretérmino con sepsis, mientras que la fiebre es más común en infantes a término (6). Sin embargo la presencia de fiebre hará necesario descartar otras causas posibles como deshidratación, aumento de la temperatura ambiental, hematomas, anoxia, hemorragia del SNC y Kernicterus (7).
- Las manifestaciones respiratorias producto de sepsis son taquipnea, respiración ruidosa, cianosis y retracciones intercostales y subesternales, junto con apnea. Incluso una frecuencia cardíaca persistente >160 x minuto, es un indicador de sepsis neonatal temprana (6). El distrés respiratorio es el síntoma más común, encontrándose en más del 90% de los pacientes con sepsis (7). Las manifestaciones respiratorias tan frecuentes pueden correlacionarse con los estudios patológicos de los pulmones, los que se encuentran congestivos y sin aire, con áreas consolidadas o de atelectasia (16).
- Las manifestaciones gastrointestinales se presentan en el 33% de los neonatos, caracterizados por mala succión, regurgitación, vómito, succión débil, distensión abdominal, diarrea y en ocasiones distensión de la vesícula biliar y hepatoesplenomegalia. Sin embargo muchas de estas manifestaciones se pueden presentar en otras enfermedades (5, 6).
- Signos cutáneos, de los que el más común es la ictericia (30%) y mala perfusión periférica (acrocianosis, cianosis generalizada). Pueden también presentarse celulitis, lesiones de impétigo, furunculosis, lesiones papulares (listeria) y vasculares (pseudomona) y dermatitis exfoliativa (estafilococo fago tipo II) (6).
- Incluso durante el embarazo se ha determinado que el sufrimiento fetal agudo, manifiesto por taquicardia fetal durante el parto puede ser un signo de infección intrauterina (6). Un Apgar bajo (<5 al minuto) puede deberse también a

sepsis, en especial si existen factores asociados y se descartan otras causas.

Diagnóstico diferencial (7):

- Taquipnea transitoria del recién nacido
- Aspiración de meconio
- Hemorragia intracraneal
- Coartación de aorta
- Enfermedades cardíacas
- Trastornos congénitos del metabolismo
- Enterocolitis necrotizante
- Sepsis no bacteriana (viral)

Diagnóstico

1. **Hemograma:** un conteo total de leucocitos <5000/ μ L, un conteo total de neutrófilos <1000/ μ L, o una relación de neutrófilos inmaduros(cayados)/total de neutrófilos (I/T) >0,2, han sido correlacionados con un riesgo mayor de infección bacteriana; un valor >0.8 indica agotamiento de la reserva de neutrófilos en la médula ósea y es signo de mal pronóstico, con mortalidad de hasta un 90% (6, 7, 12, 13, 20). Infortunadamente el valor predictivo positivo de un conteo leucocitario anormal es pobre, puesto que varias condiciones no infecciosas pueden producir estas alteraciones, tales como fiebre materna, parto difícil, administración continua de oxitocina intraparto, asfixia neonatal, aspiración de meconio, neumotórax, convulsiones, hemorragias intraventriculares y enfermedades hemolíticas (todas asociadas con neutrofilia e incremento de la relación I/T) y toxemia materna(asociada con neutropenia). Por ello la alteración de la fórmula leucocitaria no debe influir en la decisión de iniciar el tratamiento antibiótico en un neonato asintomático con factores de riesgo para sepsis (7). Se necesita repetir la cuenta de leucocitos y determinar la relación I:T entre 6 a 8 horas tras la valoración inicial. También se puede encontrar leucocitosis de >15000/ μ L. Por otra parte, un conteo de plaquetas <150000 células/mm³ es indicador de alta especificidad pero de baja sensibilidad para sepsis, puesto que puede deberse a que la madre hubiese tenido plaquetopenia, o hubiera tomado diuréticos, u otra droga con función antiplaquetaria, incluso después de exsanguineotransfusión, o transfusión masiva, la plaquetopenia aislada no es sospechosa de sepsis (1, 6, 20). Otros hallazgos de laboratorio incluyen

hipocalcemia, hipoglicemia o hiperglicemia, hiponatremia, acidosis metabólica y CID (17, 20).

2. **Cultivos:** Son fundamentales en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis. La sangre para el cultivo debe ser obtenida de un sitio periférico (aunque puede obtenerse de arteria umbilical y sangre capilar), cuidadosamente limpiado con un agente antiséptico (con alcohol y yodopovidona, para reducir el riesgo de colonización por *S. epidermidis*). No menos de 0,5-1cc de sangre debe ser utilizada para el cultivo, con lo que se pueden aislar gérmenes aun con bacteriemia baja (6, 7, 28) y el tiempo necesario para obtener resultados del hemocultivo oscila entre 48 y 72 horas, aunque con técnicas radiométricas se pueden obtener resultados dentro de 24 horas. En los neonatos bacteriémicos los hemocultivos ya son positivos a las 48 horas en 86% de los casos y en un 98% a las 72 horas (6). Un estudio de Stewart (22) de autopsias a niños con evidencia patológica de infección, mostró que la sensibilidad de los cultivos de sangre era del 82% y una especificidad del 96%. Sin embargo existen varias causas que pueden originar falsos negativos: contaminación con flora de la piel, densidad bacteriana baja o intermitente, supresión temporal de la proliferación bacteriana por el uso temprano de antibióticos (1, 2). Dos cultivos de sangre incrementan la credibilidad de los resultados positivos. El hallazgo de un germen de sangre, LCR, orina, abscesos, líquido pleural y peritoneal y articulaciones son indicativos de sepsis, mientras que el aislamiento de localizaciones mucocutáneas o de aspirado gástrico no son indicativos de septicemia, pues el cociente colonización y enfermedad es de 100-200:1 (6).

3. **Radiografías de tórax:** Los neonatos con distrés respiratorio deben tener una radiografía de tórax para evaluar el parénquima pulmonar, así como la silueta cardiaca. Hallazgos focales pulmonares en las primeras horas podrían simplemente reflejar fluidos fetales pulmonares retenidos o atelectasias que pueden resolverse dentro de las primeras 48 horas (7). Sin embargo pueden evidenciarse signos radiográficos como: infiltrados pulmonares, derrames pleurales, neumotórax y pneumatosis intestinal o neumoperitoneo (1).

4. **Punción Lumbar:** El examen del LCR es mandatorio cuando se sospecha meningitis, la que

se considera en neonatos sintomáticos con riesgo de sepsis, pero esos infantes tienen comúnmente un distrés respiratorio importante que puede obligar a postergar la punción lumbar. Lo preferible es obtener la muestra de LCR previo al inicio del tratamiento antibiótico, puesto que los resultados son poco confiables cuando la antibioticoterapia se ha instaurado. Es incierto cuando los infantes asintomáticos que tienen factores de riesgo de sepsis necesitan de este examen (7). Johnson y col (12) de un estudio de 24.452 recién nacidos concluyeron que la punción lumbar es innecesaria en infantes a término asintomáticos, pues incluso otros exámenes, como la leucopenia son de mayor predictividad y menor invasión. Recomiendan además la punción lumbar en los siguientes casos:

1. Hemocultivo positivo.
2. Síntomas atribuibles a una lesión en el SNC.
3. Positividad para antígeno de SGB en orina.
4. Si el recién nacido tiene un peso bajo al nacer (1500g) y con signos y síntomas de sepsis neonatal.
5. Glucosa anormal, niveles altos de proteínas, en los casos en que los cultivos urinarios fueran negativos.

5. **Otros:**

- **La velocidad de eritrosedimentación (VSG)** normal es de 1-2mm/h a las 12 horas de edad y de 17-20mm/h a los 14 días de vida. Los valores elevados no se observarán sino hasta 24-48 horas después del inicio de los signos clínicos de la enfermedad (6). Se considera como valor anormal una VES >15mm en la primera hora (7).
- **La proteína C reactiva (PCR)** es un reactante de fase aguda ampliamente estudiado, el mismo que se eleva en forma persistente en neonatos que no responden al tratamiento y disminuyen con rapidez en los neonatos infectados que responden al tratamiento, sin embargo su uso aislado en el diagnóstico da falsos negativos del 10% y falsos positivos del 5% (6). Respecto a esto, Benitz W y col (1) estudiaron 1136 casos de sepsis probable, de los que 73 se demostraron por cultivos, llegando a la conclusión la PCR es de valor diagnóstico en los neonatos en los que se sospeche infección, siempre y cuando se obtengan cuando menos 2 niveles de PCR <1 mg/dL con 24 horas de diferencia entre sí.

Existen otras condiciones que pueden originar su incremento: quemaduras térmicas, neumotórax, hemorragia intraventricular, síndrome de aspiración de meconio con cultivos negativos, enterocolitis necrotizante, después de procedimientos quirúrgicos, bypass cardiopulmonares o después de inmunizaciones; sin embargo no se eleva en distrés respiratorio no complicado, asfixia perinatal, ruptura prematura de membranas (RPM) o por ictericia, ni en la mayoría de las infecciones virales (1).

- Fosfatasa alcalina leucocitaria alta, haptoglobina elevada, prealbúmina, transferrina y fibronectina (glucoproteína celular que disminuye durante la sepsis) pueden ser útiles.
- La presencia de antígenos bacterianos en sangre, orina o LCR, utilizando técnicas de contraelectroforesis (CIE), la aglutinación de partículas en látex (LPA) y la coaglutinación, para el diagnóstico de *Listeria*, SGB y la ECK1 (6, 7, 17).
- El examen directo de los frotis con tinción de Gram o azul de metileno son de poca utilidad (6).
- Muchos de los últimos exámenes de laboratorio tienen de manera aislada una baja sensibilidad, sin embargo cuando se usan en combinación (leucocitos <5000, relación I/T $\geq 0,2$, PCR positiva, haptoglobina elevada, VES ≥ 15 mm en la primera hora) tienen una fidelidad mayor: si los cinco están normales la probabilidad de que la infección esté ausente es del 99%, mientras que si 3 de los 5 están anormales, la probabilidad de infección es del 90% (7).

Tratamiento

La evaluación y el tratamiento de sepsis neonatal comúnmente comienza in útero, especialmente en presencia de factores de riesgo establecidos para infección, que debe ir seguida de un análisis completo y un tratamiento de los neonatos con dichos factores de riesgo, el mismo que varía de acuerdo con la presentación clínica, y si estos se encuentran asintomáticos o sintomáticos (4, 7).

Valoración del neonato asintomático con factores de riesgo: La incidencia de infección en neonatos asintomáticos es baja, aun cuando existan factores

de riesgo. Sin embargo no se puede establecer con certeza cuáles neonatos podrían desarrollar la enfermedad y requerirían tratamiento antibiótico (1, 7). Para los infantes con factores de riesgo mayor, se debe efectuar un hemograma completo y toma de muestras para cultivo de sangre. Según los hallazgos (leucocitos <5000, relación neutrófilos I/T $>0,2$) se instaurará el tratamiento antibiótico. La evaluación materna luego de las 12-24 horas de posparto son de ayuda (establecer si está enferma, bajo tratamiento antibiótico). El tratamiento antibiótico para descartar sepsis es ampicilina 150 mg/kg IV cada 12 horas y gentamicina 2,5 mg/kg IV cada 12-24 horas (7). En la mayoría de los casos el tratamiento se continúa por un lapso de 72 horas, a la espera del resultado de los cultivos, observándose también la mejoría de los síntomas (5, 6, 28).

a. **Valoración del neonato sintomático:** En el tratamiento se utiliza una penicilina y un aminoglucósido, cuya elección se basará en la experiencia de la sala de recién nacidos, la sensibilidad antimicrobiana de bacterias recién cultivadas, del posible agente etiológico, la penetración del antibiótico en el LCR y de la función hepática y renal del neonato, así como de su inicio temprano o tardío (6). Un esquema terapéutico empírico es el siguiente:

1. **Empírico temprano (0-4 días de edad).** Ampicilina 50 mg/kg/día (100 mg/kg/día en meningitis) dividido cada 12 horas IV y gentamicina 5 mg/kg/día dividido cada 12 horas IV.
2. **Empírico tardío (>5 días de edad).** Depende de la causa (por ejemplo, *Staph. aureus* resistente a la meticilina requerirá vancomicina) ampicilina 100-200 mg/kg/día dividido TID más ceftriaxona 100 mg/kg/día IV BID o cefotaxima 150 mg/kg/día IV TID, o ampicilina-gentamicina (17).

Para sepsis neonatal de inicio temprano se recomienda ampicilina y gentamicina, puesto que la ampicilina es eficaz contra SGB, *Listeria*, *Proteus* y enterococos y contra el 50% de las cepas de *E. coli*, mientras que la gentamicina tienen acción contra muchas enterobacterias, incluyendo la mayoría de las cepas de *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus*, e incluso contra *Pseudomonas*. Para infecciones por coliformes resistentes a la gentamicina, es necesario utilizar

amikacina o una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxime o ceftazidime. Las cefalosporinas no tienen acción contra listeria ni enterococos, por lo que siempre deben usarse concomitantemente con ampicilina. Rara vez se encuentran estafilococos, gramnegativos nosocomiales y hongos en sepsis neonatal temprana y no suele requerirse protección empírica contra ellos. En caso de sospecha de pseudomonas se empleará carbenicilina o ticarcilina y un aminoglucósido. Es necesario vigilar a los neonatos con bajo peso al nacer y con trastornos de la función renal cuando se emplean los aminoglucósidos (6,12).

Una vez que se dispone del cultivo y del antibiograma pueden necesitarse modificaciones en el tratamiento. Las cefalosporinas de tercera generación poseen buena actividad contra varios gérmenes, buena acción en LCR y baja toxicidad, sin embargo los estudios no han demostrado superioridad en relación a la ampicilina y gentamicina, además de poder desarrollarse rápida resistencia de bacilos entéricos gram negativos cuando se usan de modo empírico.

En el período neonatal deben evitarse antibióticos como la ceftriaxona y sulfonamidas, pues desplazan a la bilirrubina de los sitios de la albúmina. El cloramfenicol no debe usarse de modo sistemático por las variaciones en la farmacocinética neonatal, con aumento del riesgo de toxicidad y las necesidades de vigilar las concentraciones séricas del fármaco (6, 7).

Por otra parte, los neonatos con riesgo de sepsis tardía, por gérmenes adquiridos a nivel hospitalario, como los Estafilococos coagulasa negativos, la Vancomicina es el antibiótico de mejor cobertura (15 mg/kg IV cada 12 horas en infantes pretérmino y cada 8 horas en infantes a término), asociado a un aminoglucósido, como la gentamicina (aunque existen altas tasas de resistencia bacteriana en algunos hospitales) o la amikacina (7).

La duración del tratamiento antimicrobiano para sepsis neonatal suele ser de 7 a 10 días (14-21 días si el cultivo de LCR es positivo), o prolongarse de 5 a 7 días luego de la remisión de los signos y síntomas de la infección. El retraso en la mejoría clínica o la persistencia de hemocultivos positivos durante el tratamiento, tal vez indique que los

antibióticos seleccionados no son los adecuados, o que existen focos ocultos de infección (6, 28).

En un neonato cuyo hemocultivo es negativo 72 horas después de la incubación, el tratamiento antibiótico puede suspenderse. Sin embargo si no se puede excluir con seguridad septicemia, una prueba negativa de PCR a las 72 horas puede ayudar en la decisión de suspender los antibióticos (1, 6).

Además del tratamiento antibiótico es necesario prestar atención a otros aspectos de fundamental importancia, como el equilibrio hidroelectrolítico, disminuyendo las anomalías metabólicas como acidosis e hipoglucemia, además de un correcto apoyo nutricional, de manera que se mejore el resultado en la evolución del neonato (6, 17).

Otros Tratamientos

• **Terapia con inmunoglobulinas:** se estima pueden disminuir la incidencia o severidad de las infecciones en los niños con muy bajo peso al nacer (20). Se han atribuido varios beneficios con el uso de las IGIV (10):

1. Proveen de antagonistas contra los polisacáridos que impiden la opsonización, lo que genera un aumento de la fagocitosis y la destrucción de las bacterias por parte de los neutrófilos.
2. Neutralizan toxinas.
3. Inmunomoduladores de neutrófilos y células T.
4. Intervienen en la síntesis de citoquinas.
5. Afectan la función de las células B y del sistema de complemento.

Chang y col (3) estudiaron 588 neonatos, y concluyeron que las inmunoglobulinas reducen el riesgo de infecciones nosocomiales tardías en infantes prematuros y la estancia hospitalaria. Por otra parte, un estudio de Hurts y col (9) demostró que el uso profiláctico de Inmunoglobulinas falló en reducir la incidencia de infecciones nosocomiales en los infantes con muy bajo peso al nacer, mientras que un estudio de Reed y col (19) mostró que reducen el porcentaje de mortalidad temprana por sepsis pero no afectan significativamente la sobrevida total. Dado su alto costo y que no todos los estudios han demostrado un beneficio completo, su uso rutinario y

profiláctico aun no ha sido aprobado (6, 7, 9, 10, 19).

- **Infusión de granulocitos:** la dosis a transfundir oscila de 0.5 a 1 x10⁹ granulocitos/kg en un lapso de 20-30 minutos, aunque su uso ha sido de utilidad sólo en aquellos neonatos neutropénicos con agotamiento de los depósitos de granulocitos, para cuya determinación sería necesaria la aspiración de médula ósea (6, 7).

- **Factor estimulador de colonias de granulocitos (rhG-CSF):** se ha determinado puede producir:

1. Aumento de neutrófilos en la circulación periférica.
2. Aumento de la fagocitosis.
3. Aumento de la quimiotaxis a los neutrófilos.
4. Aumento en la producción del superóxido.
5. Aumenta la expresión del FcRI y C3bi de los neutrófilos.
6. Acelera los anticuerpos dependientes de la citotoxicidad celular.
7. Aumenta la actividad respiratoria celular.

Kocherlakota y col (13) lo usaron en neonatos a una dosis de 10 µg/kg/día IV y notaron un aumento de células blancas mucho mayor que con la simple transfusión de granulocitos, con una disminución de la mortalidad del 10%. Los problemas que podrían producirse con este tratamiento están relacionados con asfixia y disminución del flujo sanguíneo por activación exagerada de macrófagos e invasión periférica de neutrófilos, pudiendo originar de manera muy infrecuente displasia broncopulmonar, ECN, retinopatía del prematuro, o hemorragia intraventricular.

- **Transfusiones de sangre:** con intercambio del doble del volumen usando sangre fresca completa, a fin de remover las toxinas bacterianas y las bacterias circulantes, mejorar la perfusión pulmonar y periférica, reforzar el sistema inmune de los neonatos infectados. No existen estudios definitivos de su efectividad (7).

Prevención

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el Colegio Americano de

Ginecología y Obstetricia (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) han recomendado medidas profilácticas para disminuir el riesgo de sepsis temprana por SGB.

Opción 1:

- a. Cultivo a todas las mujeres (rectal y vaginal) entre las 35-37 semanas. Si son positivos para el SGB se otorgará profilaxis antibiótica intraparto.
- b. Tratamiento. Los antibióticos orales no son efectivos. Se puede usar:
 - i. Penicilina G 5 millones UI IV y luego 2,5 millones c/4 horas hasta el parto
 - ii. Ampicilina 2g IV, luego 1g c/4 horas hasta el parto.
 - iii. Clindamicina 900 mg IV TID o eritromicina 500 mg IV QID en caso de alergia a la penicilina.

Opción 2:

No se hacen cultivos rutinariamente, pero la profilaxis antibiótica se da si cualquiera de los factores de riesgo siguientes están presente:

- Parto previo con infección por SGB
- Paciente con bacteriuria por SGB actual.
- Trabajo de parto y parto con <37 semanas de gestación, pues el porcentaje de infantes pretérmino comprometidos es más alto.
- RPM >18 horas
- Temperatura intraparto ≥38.0° C (100.4° F).

Si la RPM se produce en <37 semanas de gestación y la paciente no está en trabajo de parto, se deben recoger muestras para cultivo. Cualquiera de los siguientes regímenes pueden entonces ser usados:

- Dar antibióticos intravenosos hasta que los resultados de los cultivos sean conocidos, o,
- Iniciar la terapia antibiótica sólo cuando los resultados de los cultivos se conozcan.

Con esta estrategia se pueden prevenir hasta en un 50-75% los casos de sepsis neonatal temprana por SGB(6,7,8,21,25,27). Las fallas en la prevención pueden deberse a la ausencia de factores de riesgo, la falta de disponibilidad de los cultivos y sus falsos negativos, y que la quimioprofilaxis no es 100% efectiva (7).

Sin embargo, varios estudios, como el de Hasal (8), el de Towers y col.(26), y el de Terrone y col (24) han encontrado que con la administración de antibióticos periparto el porcentaje de sepsis neonatal temprana no aumenta o disminuye marcadamente con el uso de antibióticos. Sin embargo la incidencia relativa de estreptococos grupo B disminuye y la de E. coli se incrementa. Adicionalmente, demostraron que el número de microorganismos resistentes se incrementa dramáticamente, pues los antibióticos cambian la naturaleza de la sepsis neonatal temprana, lo que puede condicionar dificultades en el tratamiento. Sugieren que en ausencia de enfermedad por el estreptococo grupo B, se debe considerar la posibilidad de infección por E. coli resistente a la ampicilina en neonatos enfermos críticamente, nacidos de madres con historia de fiebre materna intraparto y tratadas con ampicilina (8, 11, 21, 24, 26).

Se han analizado otras medidas preventivas, como el de Taha y col (23), quienes en un estudio de cerca de 7000 mujeres embarazadas, encontraron que con la asepsia del canal de parto con una solución antiséptica barata (clorhexidina al 0,25% en agua estéril) disminuye considerablemente las infecciones posparto en los recién nacidos, las hospitalizaciones y muertes.

Conclusiones

La sepsis neonatal congénita es una enfermedad que se presenta con una considerable frecuencia en los recién nacidos, y como se ha detallado en el presente artículo, existen suficientes bases para su diagnóstico, empezando por los factores de riesgo que nos pueden poner en alerta sobre su aparición, las manifestaciones clínicas iniciales, y la gran variedad de técnicas de laboratorio e imagenológicas que han demostrado valores de sensibilidad y especificidad bastante confiables. Todas estas albergan la posibilidad de descubrir a tiempo la aparición de la sepsis neonatal, a fin de iniciar de manera temprana el tratamiento antibiótico, con el fin de disminuir no solo la incidencia de esta enfermedad, sino también la morbilidad y mortalidad que se originan como consecuencia de la misma. Sin embargo es necesario que se continúen los estudios, tanto en el arsenal diagnóstico, como del análisis estadístico en cada uno de los hospitales encargados del

manejo de recién nacidos, a fin de detectar la etiología e incidencia en cada uno de ellos.

Referencias bibliográficas

1. Benitz W y col: Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics*, USA 102 (4): 41, Octubre 1998
2. Boyer H y col: Correlation between weight and neonatal sepsis due to Group B Streptococcus. *J Inf Dis*, USA 148: 795, 1983
3. Chang A y col: Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *N Eng J Med*, USA 327: 213-219, 1992
4. Daily P y col: Adoption of Hospital Policies for Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, USA 47 (32), Agosto 1998 www.vh.org/Providers/Publications/MMWR/1998/082198MMWR.html
5. Escobar G: The Neonatal "Sepsis Work-up": Personal Reflections on the Development of an Evidence-Based Approach Toward Newborn Infections in a Managed Care Organization. *Pediatrics*, USA 103 (1): 22, Enero 1999
6. Feigin R: Tratado de Infecciones en Pediatría. 3ª ed, Interamericana McGraw Hill, México 1: 989-1004, 1997
7. Guerina N: Manual of Neonatology. 2ª ed, Interamericana McGraw Hill, USA 271-293, 1999
8. Hasal K: DG DISPATCH-ACOG: Antibiotic Use Doesn't Change Rate Of Early-Onset Neonatal Sepsis. Philadelphia, PA: May 1999 www.pslgroup.com/docguide.htm
9. Hurts E y col: A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Eng J Med*, USA 330: 1107-1113, 1994
10. Jenson B y col: Meta-analyses of the Effectiveness of Intravenous Immune Globulin for Prevention and Treatment of Neonatal Sepsis. *Pediatrics*, USA 99 (2): e2, Febrero 1997

11. Johnson C y col: Term Newborns Who are at risk for sepsis: Are lumbar punctures necessary?. Pediatrics, USA 99 (4): e10, Abril 1997
12. Joseph T y col: Neonatal early-onset Escherichia coli disease. The effect of intrapartum ampicillin. Arch Pediatr Adolesc Med, USA 152 (1): 35-40, Enero 1998
13. Kocherlakota P y col: Human Granulocyte Colony-stimulating Factor May Improve Outcome Attributable to Neonatal Sepsis Complicated by Neutropenia. Pediatrics, USA 100 (1): e6, Julio 1997
14. Leitich H y col: Concomitant use of glucocorticoids: A comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol, USA 178 (5), Mayo 1998
15. Lieberman E y col: Epidural Analgesia, Intrapartum Fever, and Neonatal Sepsis Evaluation. Pediatrics, USA 99 (3): Marzo 1997
16. Magid M: Pediatric Pathology. Department of Pathology Cornell University Medical College, 1999 msmagid@mail.med.cornell.edu
17. Martínez-Bianchi V y col: Neonatal Infections, University of Iowa Family Practice Handbook. 3ª ed, Department Family Med, USA Capítulo 10, Julio 1999 www.vh.org/Providers/ClinRef/FPHandbook/Chapter10/05-10.html
18. Mercer B y col: Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. Am J Obstet Gynecol, USA 181 (4): Octubre 1999
19. Reed D y col: Intravenous Immune Globulin Therapy For Early-Onset Sepsis In Premature Neonates. J Pediatrics, USA 121: 434-443, 1992
20. Russel R: Neonatal sepsis and IVIG. Ped Infect Dis, USA, 7: 763-767, 1998
21. Schuchat A y col: Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. Pediatrics, USA 105 (1): Enero 2000
22. Stewart E: Blood Culture Sensitivity and Specificity in neonatal sepsis. Pediatrics, USA 64: 60-64, 1979
23. Taha y col: Preventing Perinatal Infections-For Pennies, Johns Hopkins University. USA Agosto 19, 1997 www.pslgroup.com/docguide.htm
24. Terrone D y col: Neonatal sepsis and death caused by resistant Escherichia coli: Possible consequences of extended maternal ampicillin administration. Am J Obstet Gynecol, USA 180 (6): Junio 1999
25. Toth P y col: Obstetrics: Group B Streptococcal Infection, University of Iowa Family Practice Handbook, 3ª ed, Department of Family Medicine, Capítulo 8, Julio 1999 www.vh.org/Providers/ClinRef/FPHandbook/Chapter08/28-8.html
26. Towers C y col: Incidence of intrapartum maternal risk factors for identifying neonates at risk for early-onset group B streptococcal sepsis: A prospective study. Am J Obstet Gynecol, USA 181 (5): 1197-202, Nov 1999
27. Towers C y col: Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. Am J Obstet Gynecol, USA 179 (4): Octubre 1998
28. Woodrum D y col: Rule out Guidelines for Possible Neonatal Sepsis. USA, Agosto 17 1998 <http://neonatal.peds.washington.edu/NICU-WEB/ruleout.stm>

Dr. David González Chica
E-mail: davichog76@hotmail.com



UNIVERSIDAD CATÓLICA
 DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL