

Pregunta : Clínica y Diagnóstico de la Sepsis Neonatal .

SEPSIS DEL RECIEN NACIDO – DIAGNOSTICO
(Actualización Octubre 2008)

INTRODUCCIÓN

La sepsis, es la principal causa de morbi-mortalidad en el período neonatal. Ocurre alrededor del 25% de los neonatos de muy bajo peso (1). En países en vías de desarrollo su letalidad puede llegar a ser entre el 30% y 40% de las muertes neonatales (2). Ella puede ser la causa primaria que afecta al recién nacido, pero frecuentemente es una causa secundaria que se adiciona a otras patologías de base. Se ve favorecida por la vulnerabilidad del recién nacido (sobretudo de pretérmino) debido a una inmadurez en la respuesta inmune, a un pobre desarrollo de la piel y mucosas que no constituyen una barrera eficaz para evitar la infección y debido también al tratamiento invasivo que requieren estos niños para el manejo de su patología primaria (catéteres, cánulas, tubos endo-traqueales). A su vez el exceso de manipuleo por parte de personal poco entrenado en la prevención de las infecciones en salas de cuidado intensivo neonatal, es otra variable que incrementa la frecuencia de infecciones en los recién nacidos.

CLASIFICACION de la SEPSIS NEONATAL

Comienzo

En relación con el momento de aparición de la sintomatología o la sospecha de infección, la sepsis neonatal se categoriza en Temprana o Tardía.

La Sepsis Neonatal Temprana es aquella que sucede antes de las primeras 48 horas de vida y generalmente es debida a transmisión vertical desde la madre ya sea antes o durante el parto y/o en el momento del nacimiento. Sus gérmenes más habituales son el estreptococo b y los bacilos gram-negativos.

La Sepsis Neonatal Tardía es aquella cuya sintomatología se manifiesta después de las 48 horas de vida y se produce en las salas de internación neonatal por déficit en la prevención cruzada de las infecciones (niño-niño). Los microorganismos más habituales son las bacterias gram-positivas, gram-negativas y fúngicas.

Micro-organismos

Los gérmenes causales varían con el tiempo y no sólo son diferentes en caso de sepsis temprana o tardía, sino también en países de distinto desarrollo socio-económico-cultural (2).

En los Países en Vías de Desarrollo, como son los países latinoamericanos, los gérmenes más frecuentes son dentro de los gram-positivos el estafilococo aureo y el estreptococo pneumoniae y de los gram-negativos escherichia coli y salmonela.

En Países Desarrollados el germen más frecuente es el estafilococo aureo, estafilococo coagulasa negativo (en la Sepsis Tardía es más del 50%) (3), estreptococo grupo B, klebsiella, enterococo, pseudomona y cándida.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

DIAGNOSTICO

Clínico

La sintomatología clínica de la sepsis es muy inespecífica por lo que hace necesario plantear diagnósticos diferenciales con otros cuadros mórbidos severos que ocurren en el período neonatal, sobretodo en recién nacidos de pretérmino y/o inmaduros. Por ello, la sospecha o confirmación de procesos infecciosos maternos y la presencia de microorganismos habituales en la sala de cuidado intensivo neonatal juegan un rol trascendente en el diagnóstico del cuadro séptico.

En general, son signos y síntomas muy inespecíficos y existe un rápido deterioro clínico sobretodo en la sepsis tardía con aparición de letargia, dificultad respiratoria y apneas, distensión abdominal, inestabilidad térmica, ictericia, shock séptico que pueden complicarse con enterocolitis necrotizante o meningitis y muerte (4) y en ciertos casos pueden asociarse a trastornos neurológicos en los sobrevivientes (5). Jain (6) encuentra que la sintomatología más frecuente ante la sospecha de sepsis es la letargia y el distress respiratorio.

Laboratorio

El "gold standard" es la visualización directa o por cultivo del germen en sangre y/o líquido cefalorraquídeo. Su temprano diagnóstico permite optimizar el tratamiento. Sin embargo no existe un test seguro para el diagnóstico e incluso los cultivos en sangre tienen una baja sensibilidad (7). Los estudios hematológicos son importantes, pero variables con la edad gestacional.

HEMOGRAMA

El recuento leucocitario y las características de los leucocitos sigue siendo un estudio indirecto valioso para la sepsis neonatal, aunque no siempre sus resultados son específicos de infección: la hipertensión materna, la fiebre de la madre previa al nacimiento, la enfermedad hemolítica y la hemorragia intraventricular son factores que pueden modificar la fórmula leucocitaria.

La Neutropenia en presencia de dificultad respiratoria tiene un 84% de posibilidad de que haya una infección bacteriana y un 68% de que sea una asfixia.

La proporción anormal entre neutrófilos inmaduros (NI) y neutrófilos totales (NT) tiene para ambos casos una exactitud del 82% y 61% respectivamente. Este último debe considerar la presencia de factores infecciosos como de no infecciosos (8).

El hemograma para el diagnóstico de infección incluye:

- Leucocitosis mayor de 25.000 por mm³ después del primer día de vida o menor de 5.000.
- Plaquetas igual o menor de 150.000 por mm³.
- Granulaciones tóxicas en los neutrófilos.
- Neutrófilos menos de 1.500
- Proporción de NI / NT mayor de 0,16 .

Este autor estudia un grupo de neonatos con Sepsis Confirmada (N = 9), Sepsis Clínica (N = 16) y Sin Sepsis (N = 20). Los resultados se muestran en la tabla I.

Hemograma	Sepsis Confirmada	Sepsis Clínica	Sin Sepsis
	X (DS)	X (DS)	X (DS)
Leucocitos mm ³	23.270 (8.659)	19.429 (11.939)	15.949 (6.532)
Neutrófilos mm ³	19.020 (8.221)	13.670 (9.816)	1.0600 (5.414)
N I / NT	0,16 (0,09)	0,06 (0,04)	0,05 (0,05)

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

Comparando el grupo con Sepsis Neonatal y los Sin Sepsis se encontró diferencias significativas en el número de leucocitos ($p = 0,018$) y en el de neutrófilos ($p = 0,003$). Sin embargo con la proporción neutrófilos inmaduros / neutrófilos totales, las diferencias no fueron estadísticamente significativas con 95% de nivel de confianza ($p = 0,066$).

El grupo de Sepsis Clínica no mostró diferencias con el grupo Sin Sepsis entre ellos, en relación al número de leucocitos, de neutrófilos y ni con la proporción entre NI / NT ($p > 0,05$).

Otros autores encuentran que los valores de la proporción NI / NT para el diagnóstico de infección neonatal ha mostrado resultados entre 0,16 (9) y 0,30 (10). El peso al nacer, la edad gestacional y la edad post-natal influyen en estos resultados.

PROTEINA C REACTIVA (PCR)

Existen marcadores indirectos para el diagnóstico de sepsis, siendo la proteína C-reactiva (PCR) el más frecuentemente usado. Un trabajo, publicado recientemente (11) estudia 130 sepsis tempranas y encuentra que los niveles de PCR son mayores de 10 mg/l para neonatos de término o cerca del término y mayores de 5 mg/l en los de pretérmino; las máximas concentraciones son a las 48 horas de la sospecha. Los valores de PCR no son modificados en caso de sepsis tardía. La PCR a tiempo real ha sido propuesta como rutina (12), ya que es capaz de identificar el 90% de bacterias u hongos en sangre utilizando muy pequeño volumen de la misma. Se han estudiado a su vez, desarrollando simultáneamente marcadores combinados que analiza la prueba de Gram de relevantes bacterias junto a PCR a tiempo real. De esta forma Wu (13) identifica 25 bacterias gram + y 28 gram - y considerando al cultivo de sangre como control, la sensibilidad fue de 100%, la especificidad 97,2%.

INTERLEUKINAS

La interleukina 6 (IL6) , interleukina - 1 beta contribuyen al diagnóstico de infección séptica en recién nacidos de muy bajo peso (14). La ventaja de la interleukina-6 sobre la PCR es que alcanza más rápidamente la máxima concentración para el diagnóstico de sepsis. Por otro lado, la IL6 en neonatos de muy bajo peso con signos de infección, la combinación de IL6 y PCR incrementa la exactitud diagnóstica y permite diferenciar entre pacientes sépticos y no sépticos (15). El estudio de Prensén (16) señala que cada vez más se está usando la IL6 para el diagnóstico de sepsis neonatal ya que se modifica desde los primeros momentos en que se establece la infección por lo que constituye un prematuro marcador pro-inflamatorio en neonatos.

PROCALCITONINA

El estudio de procalcitonina (PCT) muestra una moderada importancia en la detección de sepsis nosocomial neonatal desde el momento de la sospecha (17). Sakca (18) encontró en 27 neonatos con probada sepsis un incremento significativo de la PCT en relación con el grupo de sepsis sospechada pero no probada ($p = 0,026$). El punto de corte fue más de 2 ng mL(-1) siendo su sensibilidad de 66,7% y la especificidad 50%, el VPPP de 28;6% y el VPPN de 83,3% mientras que con la PCR (punto de corte 3,5 mg/L(-1)) la sensibilidad fue de 70,4%, la especificidad de 72,2%, el VPPP de 43,2% y el VPPN de 89%. Se encontró a su vez una significativa asociación con la PCR ($r = 0,80$ $p < 0,001$). Los resultados concluyen que los

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

niveles de PTC y PCR, no son los más adecuados para el manejo de neonatos a los que se les sospecha sepsis, pero un resultado negativo puede ayudar a excluir la sepsis.

En cambio Kocabas (19) detectó que la PTC y el factor de necrosis tumoral alfa, son los mejores marcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal y que también son de utilidad para evaluar un tratamiento y definir un pronóstico.

OTROS MARCADORES

Otros marcadores potenciales como ser los marcadores superficiales de la célula, reactivos agudos de la fase y la citocinasas, particularmente si se combinan entre ellos pueden aumentar la seguridad en el diagnóstico, aunque hasta ahora no están rutinariamente disponibles. Por último, en un futuro las técnicas de biología molecular pueden ofrecer una rápida identificación del germen y su resistencia a los antibióticos (20).

CONCLUSIONES

Debido a la inespecificidad de la sintomatología clínica, la baja sensibilidad de los hemocultivos y la poca disponibilidad de los resultados indirectos de laboratorio, es difícil determinar una prueba standard de diagnóstico.

Las complicaciones son frecuentes sobretodo en neonatos inmaduros de extremo bajo peso, siendo la meningitis y la enterocolitis necrotizante las que tienen una alta letalidad y ocasionan frecuente secuelas en los sobrevivientes. Ellas pueden emerger aún con tratamiento correcto, debido a la vulnerabilidad de los neonatos de muy bajo peso e inmaduros.

El impacto de la infección en el período neonatal, es muy grande y sus resultados muchas veces son función de la calidad de la atención brindada y el nivel de riesgo de la población asistida (extrema prematuridad). En países en vías de desarrollo la mortalidad por infecciones en neonatos puede llegar a 40% del total de muertes. A pesar de ser una patología reducible, en el siglo XXI sigue siendo un desafío para la medicina en general y la neonatología en particular.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright L, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. [RA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002;110:285-91](#)
- 2 - WHO Young Infant Study Group. Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1999;18:S17-S22.
- 3 - Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR; Pediatrics Prevention Network. Evaluation and treatment of neonates with suspected late onset sepsis: A survey of neonatologists' practices. *Pediatrics* 2002;100:e42.
- 4 - Craft AP, Finner NN, Barrington KJ,. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1,200-4.
- 5 - Stoll B, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatric* 2004;113:1181-6.
- 6 - Jain NK, Jain VM, Maheshwari S. Clinical profile of neonatal sepsis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2003 Apr-Jun;1(2):117-20 .
- 7 - Gerdes JS. Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 1998 Jan-Feb;65(1):63-78.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

- 8 - Manroe BL, Weinberg aG, Sosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. References values for neutrophilic cells. J. Pediatr. 1979 Jul;95(1):89-98.
- 9 - FernándezG, Ruocco M, Cheche M, Heavey G, Rodríguez Prenna R. Relación entre el receptor soluble interleucina-2 y sepsis neonatal. Arch Argen Pediatr. 1999;97(6):354.
- 10 - Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr. 1988;112(5):761-7.
- 11 - Vasiljevic B, Antonovic O, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M. The serum level of C-reactive protein in neonatal sepsis. Srp Arch Celok Lek. 2008 May-Jun;136(5-6):253-7.
- 12 - Mussap M, Molinari MP, Senno E, Gritti P, Soro B, Manelli S, Fabris C. New diagnostic tool for neonatal sepsis: the rol of a real-time polymerase chain reaction for the early detection and identification bacterial and fungal species in blood samples. J Chemother. 2007 Oct;19 Suppl 2:31-4.
- 13 - Wu YD, Chen LH, Wu XJ, Shang SO, Lou JT, Du LZ, Zhao ZY. Gram-stain-specific-probe-based real time PCR for diagnosis and discrimination of bacterial neonatal sepsis. J Clin Microbiol. 2008 Aug;46(8):2613-9. Epub 2008 Jun 11.
- 14 - Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RP, Cheung KL. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokine, adhesion molecule and C-reactive protein in preterm very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997 Nov;77(3)::F221-7.
- 15 - Gorbe E, Jeager J, Nagy B, Harmath A, Hauzman E, Hruby E, Kohakmy B, Perlaki M, Sassi L, Rab A. Assessment of serum interleukin-6 with a rapid test. The diagnosis of neonatal sepsis can be established or ruled out. Orv Hetil. 2007Aug 26;148(34):1609-14.
- 16 - Prinsen JH, Baranski E, Posh H, Tober K, Gerstmeyer A. Interleukin-6 as diagnostic marker for neonatal sepsis: determination of Access IL-6 cutoff for newborns. Clin Lab. 2008;54(5-6):179-83.
- 17 - López Sastre JB, Pérez Solís D, Rogués Serradilla Fernández Colomer B, Coto Cotall GD, Krauel Vidal X, Carbona López E, García del Río M, Sánchez Luna M, Belaustegui Cueto A, Moro Serrano M, Urbón Artero A, Alvaro Iglesias E, Cotero Lavin A, Martínez Dilata E, Jiménez Cobo B; Grupo de Hospitales Castrillo. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. BMC Pediatr. 2006 May 18;6:16.
- 18 - Sacka K, Hussein MB, Seyyedsadri N. The rol of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and correlation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients. Pak J Biol Sci. 2008 Jul 15;11(14):1785-90.
- 19 - Kocobas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Rol of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. Turk J, Pediatr. 2007 Jan-Mar;49(1):7-20.
- 20 - Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches of the diagnosis of early onset neonatal sepsis. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2006 May;91(3):F208-12.

