

PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Sepsis neonatal

G. D. COTO COTALLO y G. SOLÍS SÁNCHEZ

Se entiende por *sepsis neonatal* el síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se manifiesta durante el primer mes de vida y que es confirmado por hemocultivo positivo, tomado en vena periférica. Su frecuencia varía entre 1-10/1.000 recién nacidos vivos. Según la edad al inicio de la clínica, se distinguen dos tipos de enfermedad:

Una «*enfermedad de comienzo precoz*» que se manifiesta en los tres primeros días de vida (dos, cinco o siete días, para otros), habitualmente de curso sobreagudo y que es producida por gérmenes que colonizan el tracto vaginal materno (transmisión materno-fetal).

La «*enfermedad de comienzo tardío*» se inicia después de los tres primeros días de edad, la clínica es más solapada y los gérmenes responsables suelen ser bacterias oportunistas, que se adquieren generalmente en el medio hospitalario. Estas infecciones tienen una incidencia creciente en relación a los progresos en los cuidados intensivos neonatales, que han permitido la supervivencia de neonatos de muy bajo peso, que permanecen ingresado durante meses con riesgo elevado de desarrollar infecciones nosocomiales.

En la «*infección de comienzo precoz*» el 80 % de las mismas son debidas a tres

bacterias: *Streptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB)*, serotipo III, *E. coli* antígeno capsular K₁ y *Listeria monocytogenes*. Con menos frecuencia se aísla *S. aureus*, *S. epidermidis*, *estreptococo del grupo D*, enterococo y no enterococo, y otros estreptococos. La colonización del tracto genital materno, al final del embarazo, por EGB oscila entre el 15-30 %, colonizándose aproximadamente el 70 % de los fetos de estas madres, durante el parto; sin embargo, sólo el 1-2 % de los niños colonizados llegan a desarrollar la enfermedad.

Se distinguen tres formas de contaminación fetal: Hematógena, ascendente y por contacto.

Las «*infecciones de comienzo tardío*» son más frecuentes y más graves en el medio hospitalario («*infección nosocomial*») y en el 90 % de los casos van a ser producidas por dos grupos de gérmenes: *Estafilococos* (*aureus* y *epidermidis*) y *Enterobacterias Gram-negativas* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *E. Coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*...).

La contaminación del recién nacido (RN) puede producirse por varios mecanismos:

- a) A partir de las manos del personal sanitario, frecuentemente.
- b) Contaminación yatrógena por intermedio de prótesis (tubos endotraquea-

les, catéteres vasculares...), de los sitios de punción y de las múltiples intervenciones a que son sometidos los pacientes objeto de vigilancia intensiva.

c) Como consecuencia de la perturbación del ecosistema microbiano por la presión de selección antibiótica.

Hay una gran variedad de *signos clínicos* que ocurren comúnmente en la sepsis neonatal (Tabla I) y que en grado variable incluyen alteraciones de la termorregulación, letargo o apatía, inestabilidad vasomotora, distres respiratorio, apnea, trastornos gastrointestinales, irritabilidad, ictericia, etc... Desafortunadamente estos signos son comunes a otros trastornos no

infecciosos (metabólicos, respiratorios, cardiológicos, neurológicos...) y su presencia indica solamente que hay un problema, infeccioso o no.

Algunos signos clínicos no se presentan con la misma frecuencia en RN término o pretérmino. Así, en el prematuro son más frecuentes letargo, ictericia, distres respiratorio, apneas y distensión abdominal, mientras que fiebre e irritabilidad predominan en el neonato a término.

La presencia de signos clínicos como palidez, púrpura, hemorragias, hipotensión, relleno capilar lento, respiración irregular, edema generalizado y duro, etc..., implican mal pronóstico al indicar la pre-

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA SEPSIS NEONATAL

Clínica inicial

«No va bien». Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia).
Dificultades para la alimentación. Apatía.

Fase de estado. Se acentúa la clínica inicial y además:

Síntomas digestivos:

- Rechazo de tomas
- Vómitos/diarrea
- Distensión abdominal
- Hepatomegalia
- Ictericia

Síntomas respiratorios:

- Quejido, aleteo, retracciones
- Respiración irregular
- Taquipnea
- Cianosis
- Fases de apnea

Signos neurológicos:

- Apatía/irritabilidad
- Hipotonía/hipertonía
- Temblores/convulsiones
- Fontanela tensa

Fase tardía. Se acentúa la clínica anterior y además:

Signos cardiocirculatorios:

- Palidez/cianosis/moteado («aspecto séptico»)
- Hipotermia, pulso débil
- Respiración irregular
- Relleno capilar lento
- Hipotensión...

Signos hematológicos:

- Ictericia a bilirrubina mixta
- Hepatoesplenomegalia
- Palidez
- Púrpura
- Hemorragias...

sencia de complicaciones graves como shock, coagulación intravascular diseminada y esclerema. Al tratarse de signos habitualmente tardíos es importante sospechar esta enfermedad antes de la aparición de los mismos.

Frecuentemente las infecciones precoces (EGB, Listeria, E. coli) tienen una presentación sobreaguda con distres respiratorio grave y/o meningitis, mientras que las tardías suelen evolucionar de forma más solapada, siendo

a menudo difíciles de identificar, por producirse sobre la base de enfermedades subyacentes graves, que requieren terapia intensiva, estando casi siempre bajo tratamiento antibiótico.

DIAGNÓSTICO

Teniendo en cuenta que la bacteriología convencional ofrece resultados casi siempre tardíos, es necesario disponer de algún protocolo de *diagnóstico precoz* que

TABLA II. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SEPSIS NEONATAL

Métodos bacteriológicos:

1. Hemocultivo con filtro «millipore».
2. Examen de la «capa cremosa» o coágulo blanco.
3. Examen directo del L.C.R.
4. Examen del aspirado gástrico.
5. Examen del exudado del conducto auditivo externo.

Detección de antígenos bacterianos en líquidos corporales:

1. Inmunoelectroforesis contracorriente.
2. Aglutinación específica sobre látex.
3. Test del lisado de limulus.

Estudios hematológicos:

1. Recuento leucocitario.
2. Recuento de neutrófilos totales.
3. Recuento de no segmentados, cayados o bandas.
4. Índice no segmentados/segmentados.
5. Índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales.
6. Recuento plaquetario.
7. Velocidad de sedimentación globular.

Reactantes de fase aguda:

1. Proteína C reactiva.
2. Alfa-1-glicoproteína ácida (orosomucoide).
3. Haptoglobina.
4. Fibrinógeno.

Valoración de la actividad enzimática leucocitaria:

1. Test del nitroazul de tetrazolio (NBT).
2. Láctico deshidrogenasa leucocitaria.
3. Fosfatasa alcalina leucocitaria.

oriente la instauración o no de tratamiento antibiótico en un neonato con clínica sujeta de infección sistémica. En la Tabla II se presentan los métodos más habitualmente utilizados en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal.

Los *estudios hematológicos* son de difícil interpretación en los 2-3 primeros días de vida, siendo importante que cada servicio disponga de patrones de normalidad propios. Los parámetros más sensibles (se alteran en presencia de infección sistémica) son el recuento de cayados o bandas y los índices de neutrófilos, mientras que los más específicos (no se alteran en ausencia de infección) son el número de leucocitos, el número de neutrófilos y el recuento de plaquetas.

Entre los *reactantes de la fase aguda de la inflamación* el más eficaz es la Proteína-C-reactiva (PCR) que ha demostrado gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las infecciones bacterianas sistémicas neonatales. Además, la determinación seriada de esta proteína sirve para valorar la respuesta a los antibióticos, determinar la duración del tratamiento y detectar la recurrencia de la enfermedad o el desarrollo de complicaciones infecciosas como meningitis u osteoartritis.

Cuando los datos clínicos y biológicos fundamentan el diagnóstico de sepsis, antes de iniciar la antibioterapia, debe realizarse un *chequeo infeccioso* que debe incluir: Hemocultivo tomado en vena periférica con asepsia extrema; líquido cefalorraquídeo, para cultivo, recuento celular y bioquímica; orina, obtenida por punción suprapúbica, para sedimento y cultivo. El cultivo de exudados periféricos y el examen y cultivo de aspirado gástrico han perdido interés últimamente si bien pueden tener validez en las sepsis precoces, cuando el hemocultivo es negativo.

En último término son los resultados bacteriológicos los que va a confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal.

En nuestro servicio utilizamos el *protocolo de diagnóstico precoz* que se presenta en la Fig. 1.

En ocasiones, cuando existen factores riesgo de sepsis y la clínica es muy aparente, se queman etapas y al tiempo que se toman muestras para diagnóstico precoz, se realiza el chequeo infeccioso, iniciándose la antibioterapia de inmediato. La evolución y los datos biológicos indicarán el mantenimiento o la suspensión del tratamiento, pero si se confirma la infección se ha ganado un tiempo que puede ser vital.

TRATAMIENTO

Debido a la sutileza de las manifestaciones clínicas, la rápida progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad elevada, es necesario comenzar la terapéutica en los estadíos iniciales a fin de controlar la infección rápidamente. Además, el inicio precoz del tratamiento previene la aparición de complicaciones como shock, coagulación intravascular, etc..., y disminuye el riesgo de infección secundaria debida a siembra hematógena.

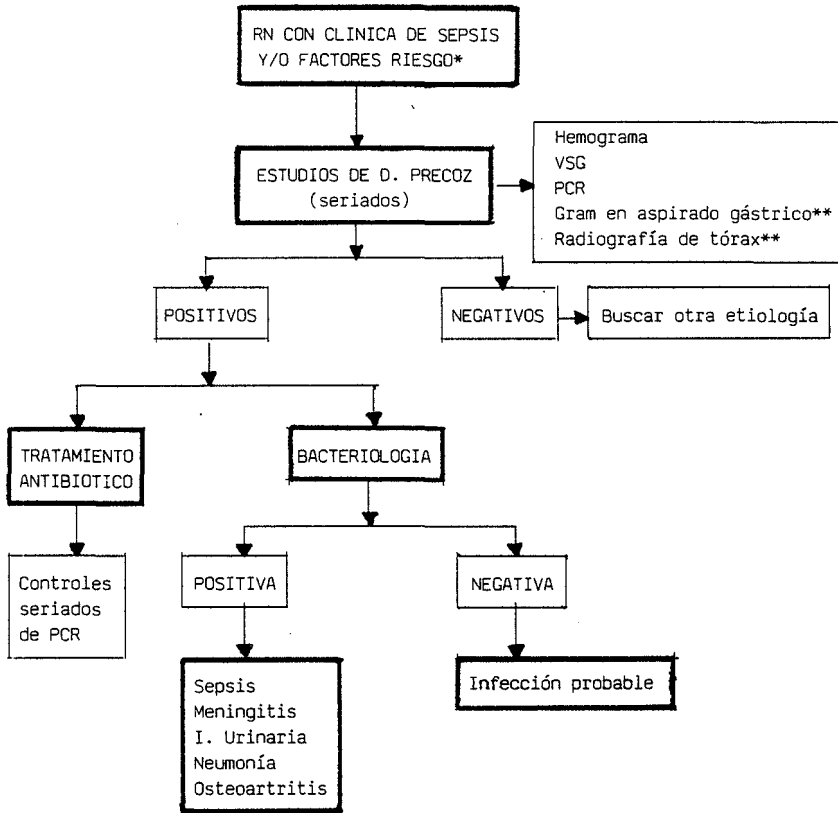
El tratamiento comprende varios aspectos fundamentales:

MEDIDAS GENERALES

— El tratamiento debe efectuarse en *unidad de vigilancia intensiva*, con monitorización de constantes vitales y controles analíticos frecuentes a fin de prevenir y/o detectar precozmente la presencia de complicaciones.

— Empleo de *incubadora servocomandada* para conseguir un ambiente térmico adecuado.

— Administración adecuada de líquidos y mantenimiento de balance hidroelectrolítico y equilibrio ácido-básico adecuados.



- * FACTORES RIESGO DE SEPSIS PRECOZ: Amnionitis clínica, rotura precoz de membranas (>24 h.) fiebre intraparto, inf. urinaria al final, sufrimiento fetal, colonización bacteriana del tracto genital materno (EGB, E. Coli), monitorización interna del parto.
- * FACTORES RIESGO DE SEPSIS TARDIA: Inmunodepresión por prematuridad o CIR, malformaciones congénitas graves, hospitalización prolongada, antibioterapia previa, empleo de catéteres intravasculares o tubos endotraqueales, alimentación intravenosa, sexo varón.
- ** Sólo en sepsis precoces.

FIG. 1. Protocolo de diagnóstico precoz de la sepsis neonatal

— Inicialmente se mantendrá a *dieta absoluta* y se realizarán aspiraciones gástricas repetidas, sobre todo en sepsis graves, para disminuir el riesgo de broncoaspiración.

Aporte glucídico-proteico, por vía parenteral, por las razones anteriores. Hay que tener en cuenta que el RN dispone de reservas energéticas escasas y que la infección produce aumento del catabolismo.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

Debe iniciarse precozmente, después de obtener muestras para bacteriología.

En las «infecciones de comienzo precoz» el tratamiento debe asociar una penicilina y un aminoglicósido. En nuestro servicio empleamos ampicilina y gentamicina por las siguientes razones: La ampicilina es eficaz frente a EGB, L. monocytogenes, en-

terococo, otros estreptococos y algunas cepas de *E. coli*. La gentamicina ofrece buena cobertura frente a enterobacterias en general.

En «infecciones de comienzo tardío», habitualmente nosocomiales, la elección de la antibioterapia inicial dependerá de la ecología microbiana del servicio y puede variar con el tiempo en función de la aparición de cepas resistentes. En nuestro medio utilizamos la asociación de cefotaxima y gentamicina o amikacina, de eficacia comprobada frente a enterobacterias, cubriendo además la posibilidad de meningitis asociada.

Cuando el germen ya ha sido identificado la antibioterapia debe ser dirigida según la sensibilidad a los antimicrobianos: Frente a EGB bastará penicilina o ampicilina; para *Listeria* y enterococo, ampicilina; las infecciones por *S. aureus* requerirán la utilización de cloxacilina o cefalosporinas; *S. epidermidis* se tratará con vancomicina; para las infecciones por *Pseudomonas* se empleará ceftazidima o la asociación de ticarcilina y un aminoglicósido. El aislamiento de bacterias Gram-negativas resistentes a los aminoglicósidos o con meningitis asociada, se tratarán con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, moxalactam, ceftazidima, ceftriaxona).

Los nuevos antibióticos como el *aztreonam*, monobolactámico de síntesis, eficaz frente a Gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas* y el *imipenem*, activo frente a gérmenes Gram-positivos y negativos, pueden tener en el futuro amplia difusión en el tratamiento de la sepsis neonatal.

La antibioterapia se mantendrá un mínimo de 10 días, aunque nosotros utilizamos la determinación seriada de PCR para valorar la eficacia terapéutica y la duración del tratamiento.

La dosis recomendadas para los antibióticos comúnmente usados en RN pre-

término y a término se muestran en la Tabla III.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE LAS COMPLICACIONES

1. En sepsis graves, el mantenimiento de la hematosiis puede requerir administración de oxígeno, empleando si es necesario, ventilación asistida con parámetros poco agresivos. Está indicada en casos de sepsis con alteración respiratoria asociada y cuando la respiración es ineficaz, en ausencia de trastornos pulmonares.

2. En el tratamiento de un *shock séptico* hay que asociar *expansores plasmáticos* como albúmina a la dosis de 1 g./kg. y/o plasma fresco congelado (15-20 c.c./kg.), *dopamina*, 3-5 mcg./kg./mn. (APRICAL-DOPAMINA® , DOPAMINA-FIDES®) y *dobutamina*, 7,5-15 mcg./kg./mn. (DOBUTREX®).

3. Empleo de *immunoterapia* con vistas a reponer los medios de defensa, muy a menudo deficientes, de los recién nacidos:

— Trabajos recientes preconizan la utilización de gammaglobulina obtenida de múltiples donantes en neonatos con sepsis por EGB, aunque son necesarios estudios controlados aleatorios en RN sépticos, para verificar la eficacia de esta técnica.

— El empleo de transfusiones de granulocitos ha sido considerado últimamente método eficaz para el tratamiento de sepsis neonatal que cursa con neutropenia severa y deplección medular, sobre todo, en la infección precoz por EGB. Algunos autores proponen la determinación del índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales, que cuando es superior a 0,8 indica deplección medular.

— Diferentes autores recomiendan realizar exanguinotransfusiones repetidas

TABLA III. DOSIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN EL PERIODO NEONATAL

ANTIBIÓTICOS	VÍAS	DOSIFICACIÓN (mg./kg./dosis) E INTERVALOS			
		PESO CORPORAL < 2.000 g.		PESO CORPORAL > 2.000 g.	
		EDAD 0-7 DÍAS	> 7 DÍAS	EDAD 0-7 DÍAS	> 7 DÍAS
Penicilina-G-Na*	IV**	25000 U/12 h	25000 U/8 h	25000 U/8 h	25000 U/6 h
Ampicilina*	IV, IM	25/12 h	25/8 h	25/8 h	25/6 h
Cloxacilina (ORBENIN®)	IV, IM	25/12 h	25/8 h	25/8 h	25/6 h
Mezlocilina (BAYPEN®)	IV, IM	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/6 h
Cefalotina (KEFLIN®)	IV,	20/12 h	20/8 h	20/8 h	20/6 h
(CEPORACIN®)					
Cefazolina (KEFOL®)	IV, IM	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/8 h
(BRIZOLINA®)					
Cefotaxima (KLAFORAN®)	IV, IM	50/12 h	50/8 h	50/12 h	50/8 h
(PRIMAFEN®)					
Moxalactam (LATAMOXEP®)	IV, IM	50/12 h	50/8 h	50/12 h	50/8 h
Ceftazidima (FORTAM®)	IV, IM	30/12 h	30/12 h	30/8 h	30/8 h
(KEFAMIN®)					
Ceftriaxona (ROCEFALIN®)	IV,	50/24 h	50/24 h	50/24 h	50/24 h
Gentamicina	IV, IM	2,5/12 h	2,5/8 h	2,5/12 h	2,5/8 h
Tobramicina (TOBRADISTIN®)	IV, IM	2/12 h	2/8 h	2/12 h	2/8 h
Amikacina (BICLIN®)	IV, IM	7,5/12 h	10/8 h	10/12 h	10/8 h
Netilmicina (NETROCIN®)	IV, IM	3/12 h	3/8 h	3/12 h	3/8 h
Eritromicina	PO	10/12 h	10/8 h	10/12 h	10/8 h
Clindamicina (DALACIN®)	IV, IM, PO	5/12 h	5/8 h	5/8 h	5/6 h
Ticarcilina (TICARPEN®)	IV, IM	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/6 h
Vancomicina (DIATRACIN®)	IV	15/12 h	15/8 h	15/12 h	15/8 h
Imipenem (TIENAM®)	IV	25/12 h	25/8 h	25/12 h	25/8 h

* En meningitis el doble de la dosis señalada.

** Siempre en infusión de 20-30 minutos.

en sepsis graves que no responden al tratamiento convencional. Sin embargo, trabajos recientes consideran que la exanguinotransfusión puede causar efectos adversos

graves, por lo que deben valorarse con rigor los beneficios potenciales de esta técnica, antes de su utilización.

BIBLIOGRAFÍA

1. COTO, G. D.; LÓPEZ SASTRE, J.; BOUSOÑO, C.; ÁLVAREZ BERCIANO F., RIVAS, M. F.; CRESPO HERNÁNDEZ, M.: *Patrones de normalidad de proteína-C-reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación y leucograma en el período neonatal*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr. 1982; 23: 13-27.
2. COTO, G. D.; LÓPEZ SASTRE, J.; CONCHESO, L.; MENÉNDEZ NIEVES, L.; BOUSOÑO, C.; FERNÁNDEZ PLAZA, M.; CRESPO, M.: *Proteína-C-reactiva y orosomucoide como parámetros de control evolutivo y eficacia terapéutica en la sepsis neonatal*. An. Esp. Pediatr. 1982; 17: 204-210.

3. COTO COTALLO, G. D.; LÓPEZ SASTRE, J. B.; BOUSOÑO GARCÍA, F.; ÁLVAREZ BERCIANO, F.: *Sepsis bacteriana neonatal. A propósito de 116 observaciones*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr. 1982; 23: 371-392.
4. MCCrackEN, G. H.; NELSON, G. D.: *Antimicrobial therapy for newborns*. Philadelphia. Grune and Stratton, 1983.
5. STARR, S. E.: *Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infant*. J. Pediatr. 1985; 106: 1043-1048.
6. YODER, M. C.; POLIN, R. A.: *Inmunoterapia de la septicemia neonatal*. Clín. Pediatr. N. Amer. 1986; 3: 493-516.
7. LÓPEZ SASTRE, J. B.; COTO, G. D.; RAMOS, A.; CRESPO, M.: *Infecciones neonatales*. Medicine, 4.ª ed. 1987; n.º 82: 11-32.
8. COTO, G. D.; RAMOS, A.; MENÉNDEZ, L.; GARCÍA MERINO, A.; ALONSO, M. J.; CRESPO, M.: *Sepsis neonatal: Cambios evolutivos en frecuencia, etiología y mortalidad durante un período de 10 años*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr. 1987; 28: 331-340.
9. GEME, J. W.; POLIN, R. A.: *Neonatal sepsis: Progress in diagnosis and management*. Drugs, 1988: 784-800.
10. LABENNE, M.; FROMENTIN, C.; MENGET, A.; BURGNET, A.; RAFFI, A.: *Les infections bactériennes graves du nouveau-né*. Med. Infant. 1988; 5: 449-462.