

Editorial

Sepsis vertical

J.B. LÓPEZ SASTRE

Catedrático de Pediatría. Presidente de la Fundación de Hospitales Castrillo.

Nuestro Director del *Boletín de Pediatría* me pidió que para este número escribiera su editorial, seguramente por haberme jubilado el pasado 1 de septiembre de 2012, y desde que recibí esta invitación, a primeros de septiembre, he tenido dudas de cuál debería ser el tema elegido. Pero teniendo en cuenta la orientación e historia de nuestro *Boletín*⁽¹⁾ pensé que podría haber dos alternativas: una sería analizar la situación actual de nuestra Pediatría y otra sería escribir sobre un tema en el que realmente se aporten nuevas ideas, basadas en la experiencia, a los conceptos aceptados como realidad en la Bibliografía Médica.

Para analizar la primera alternativa revisé las magníficas conferencias de nuestros Maestros, los profesores E. Sánchez Villares y M. Crespo Hernández^(2,3) y comprendí que poco podría añadir a sus exposiciones y que únicamente podría comentar, según mi particular punto de vista, las novedades que surgiendo en el periodo 2000-2012, podrían influir en la Pediatría. Creo que la progresiva ausencia del Maestro o el referente científico en nuestros hospitales; los nuevos sistemas de acceso a puestos de responsabilidad (ANECA y hasta 17 sistemas autonómicos diferentes en los Hospitales no Universitarios y en Pediatría no hospitalaria); el reinado absolutista del lenguaje binario a través de los diferentes soportes informáticos (hospitales y ambulatorios sin papeles, acceso ilimitado a la información bibliográfica...); la situación de sobregasto en nuestro país, con la consiguiente crisis, obligada para la devolución del dinero prestado y sus consecuencias (dificultad para obtener soporte económico en la investigación, menor oferta de plazas, posibles despidos de médicos eventuales e interinos, emigración de nuestros jóvenes titulados...); las nuevas exigencias a nuestras Facultades de Medicina propiciadas y obligadas por el Tratado de Bolonia; la continuación, después de más de 30 años, de la lucha para conseguir las Áreas de Capacitación Específica (aunque, parece ser que se ha reactivado y es posible que el Área de Neonatología, si realmente se aprueba, sirva de punta de lanza para conseguir las necesarias Áreas específicas de Pediatría). Todo ello trae, como consecuencia obligada, la existencia de un tiempo convulso y difícil con amenazas reales para la Pediatría, pero que, basándose en lo que creo una gran preparación de nuestros jóvenes, espero y sobre todo deseo que sea también una **época de grandes**

oportunidades en la que la Pediatría española continúe estando presente en los foros y revistas internacionales, en la que se consiga el necesario entendimiento entre la Pediatría hospitalaria y no hospitalaria y en la que nuestros niños consigan obtener y mantener la salud en el ámbito somático, psíquico y social y que a su vez estén más protegidos y cuidados en la enfermedad.

Para analizar la segunda alternativa, revisé mi experiencia en la línea de investigación clínica (Grupo de Hospitales Castrillo) y en la línea de investigación técnico-experimental (Análisis de la importancia de los oligoelementos en Nutrición) y deduje que, dentro de lo que todavía no hemos publicado, podría analizar los conceptos de sepsis en el recién nacido (RN), ya que aportamos un diferente punto de vista a lo aceptado en la bibliografía y desde este nuevo criterio referir algunos aspectos de las sepsis de transmisión vertical.

Con la nueva tecnología utilizada en las Unidades de Neonatología (surfactante, alimentación enteral precoz, nuevos respiradores y monitores, etc.) se ha conseguido disminuir la mortalidad de los recién nacidos, sobre todo la de los procedentes de gestaciones de menos de 30 semanas, pero los supervivientes se tienen que enfrentar al problema de la infección invasiva (sepsis, meningitis, enterocolitis necrotizante) que es hoy día la causa principal de muertes neonatales y en el mejor de los casos puede motivar la prolongación de las estancias hospitalarias con el coste económico que ello implica y también aumentar la morbilidad en los RN dados de alta⁽⁴⁾. En España el "Grupo de Hospitales Castrillo", constituido por 35 hospitales representativos de todas las autonomías del país, refiere una incidencia de sepsis vertical de 2,2‰ RN en el año 1996⁽⁵⁾ y del 1,22 ‰ RN en el año 2010, siendo causa de la muerte del 0,22‰ de los RN en los años del periodo 1996-2010. En cuanto a las sepsis nosocomiales, la incidencia fue de 2,1 por 100 RN ingresados en las Unidades Neonatales⁽⁶⁾, siendo sobre todo frecuente y grave en los RN ingresados de < 1.500 g de peso (30,3% de los RN de < 1.500 g ingresados y mortalidad del 10,8% de los infectados). Incidencias similares se han referido en otros estudios⁽⁷⁻⁹⁾.

A pesar de la importancia de la sepsis, lo cierto es que no existe un consenso internacional para definir con nitidez la sepsis en el

RN⁽¹⁰⁾. En la población adulta se popularizó el concepto de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) como expresión de los hallazgos encontrados (clínicos y de laboratorio) tras la activación del sistema inmunitario, con independencia de la causa desencadenante (traumatismo, quemaduras, etc.) y se definió la sepsis como la presencia de SRIS con evidencia de infección (hemocultivo positivo)^(11,12). En 2002, en una conferencia de consenso internacional (San Antonio, EEUU), se adaptaron los criterios de SRIS y sepsis a la edad pediátrica, teniendo en cuenta las peculiaridades fisiológicas de los niños⁽¹³⁾. Sin embargo, el consenso excluía a los RN procedentes de edad gestacional inferior a 37 semanas, debido a que la Conferencia se discutió desde la perspectiva de Unidades Pediátricas de cuidados intensivos⁽¹³⁾. Por tanto, es necesario llegar a un consenso sobre las definiciones de SRIS y sepsis en las Unidades Neonatales y por supuesto incluir a los RN antes de las 37 semanas de edad gestacional.

Es evidente que la sepsis se manifiesta con sintomatología diversa en el RN y que estos síntomas pueden ser debidos a otros procesos que no sean sepsis (patología respiratoria, quirúrgica, metabólica, problemas del parto, etc.) y por tanto es necesario una conferencia de consenso en la que se tipifiquen los síntomas clínicos y se determinen cuales son los valores de hemograma, PCR, procalcitonina, interleuquina 6... que de forma aislada o en combinaciones diversas, mejor definan la presencia de SRIS en el RN. El concepto de sepsis neonatal implicaría la presencia de SRIS más la evidencia de infección constatada por un hemocultivo positivo⁽⁴⁾, aunque hay que tener en cuenta que el hemocultivo puede tener un valor más limitado en el periodo neonatal, especialmente por la frecuencia de hemocultivos falsamente negativos debidos al uso de antibióticos intraparto, o a la extracción insuficiente de sangre, o a la extracción de sangre en un lugar inadecuado, o a la utilización de metodología microbiológica inadecuada⁽⁴⁾. También es posible la presencia de hemocultivos falsamente positivos por contaminación con gérmenes de la piel durante la extracción. Debido a estas dificultades de interpretación del hemocultivo en el periodo neonatal, son aceptados los conceptos de sepsis clínica (SRIS + hemocultivo negativo) y bacteriemia asintomática (hemocultivo positivo en ausencia de SRIS)⁽¹⁰⁾.

Además de las dificultades para definir los conceptos de sepsis cierta y clínica en el periodo neonatal, la epidemiología de la sepsis es diferente a la de otras edades, ya que el RN puede infectarse por gérmenes localizados en el canal genital materno dando lugar a las denominadas sepsis verticales⁽⁵⁾ o por gérmenes localizados en las Unidades de Neonatología y que son causa de las sepsis nosocomiales⁽⁶⁾; por último, aunque muy poco frecuente, el RN normal y que va a su domicilio, puede ser infectado por gérmenes de la comunidad (sepsis comunitarias)⁽⁶⁾.

Las **sepsis verticales** se relacionan con factores riesgo de origen materno y, por tanto, la incidencia se debe referir al número de RN vivos⁽⁵⁾. La clínica se inicia preferentemente en los tres primeros días de vida (sepsis verticales precoces), y con poca frecuencia después del tercer día de vida (sepsis verticales tardías). En la mayoría de trabajos sobre sepsis se adopta un criterio cronológico para la clasificación epidemiológica, de manera que si la clínica se inicia en los tres a siete primeros días de vida las sepsis se denominan precoces, y se interpretan como sepsis verticales⁽⁵⁾, lo que no es del

todo correcto, pues con este criterio no incluimos las sepsis verticales tardías y se incluyen las sepsis nosocomiales precoces⁽⁵⁾. Las **sepsis nosocomiales** se relacionan con factores de riesgo dependientes de las Unidades de Neonatología y la incidencia se debe referir al número de RN ingresados y en el caso de sepsis nosocomiales en RN de menos de 1.500 g, al total de RN de menos de 1.500 g ingresados o al total de días de estancia de todos los RN de menos de 1.500 g⁽⁶⁾. El inicio de la sintomatología suele ocurrir después de los tres a siete primeros días de la vida (sepsis nosocomiales tardías), pero en algunas ocasiones la clínica aparece antes de los siete o tres primeros días de vida (sepsis nosocomiales precoces). En la mayoría de trabajos se adopta también un criterio cronológico para la clasificación epidemiológica y si la clínica se inicia después de los tres o siete primeros días de vida, las sepsis se denominan tardías y se interpretan como nosocomiales, lo que no es correcto, pues con este criterio excluiremos las sepsis nosocomiales de comienzo precoz y además incluiríamos a las sepsis verticales tardías como nosocomiales⁽⁶⁾.

Por las consideraciones expuestas, vemos oportuno exponer la experiencia del "Grupo de Hospitales Castrillo", ya que hemos llegado a un consenso para tipificar el SRIS neonatal y para conceptualizar la sepsis como SRIS neonatal más hemocultivo positivo^(5,6). La sepsis clínica se identifica ante la presencia de SRIS neonatal con hemocultivo negativo y antecedentes de profilaxis antibiótica intraparto que justifique la negatividad del hemocultivo. También se ha llegado a un consenso para tipificar cuando la sepsis diagnosticada es vertical o nosocomial.

Para definir el SRIS, el RN deberá tener sintomatología clínica (aspecto séptico objetivado por un neonatólogo experimentado y/o presencia de dos o más síntomas o signos de infección) más positividad de uno o más datos de laboratorio sugerentes de SRIS (leucopenia < 3.000/mm³; trombopenia < 100.000/mm³; índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales > 0,2; proteína C reactiva (PCR) >1 mg/dl; procalcitonina (PCT) > 0,5 ng/ml). Una vez constatada la presencia de SRIS, la evidencia de infección, y por tanto el diagnóstico de sepsis, se fundamentaba en el hemocultivo positivo por gérmenes patógenos (se excluían los gérmenes saprofitos)

Después de realizado el diagnóstico de sepsis, se consideró vertical precoz cuando la clínica se iniciaba antes de los tres días de vida, pero se descartaba la posibilidad de sepsis nosocomial precoz (presencia en el hemocultivo de un germen considerado como causante de infección nosocomial en el hospital de referencia y además aislamiento del mismo germen en personal sanitario y/o en material de diagnóstico y/o tratamiento). Para conceptualizar la sepsis como vertical tardía se exigía la presencia de factores riesgo de infección vertical y aislar el mismo germen en la sangre del RN y en el canal genital materno y/o en exudados periféricos del RN (ótico, faringeo) tomados en las primeras 24 horas de vida.

Para conceptualizar sepsis vertical clínica, tenía que existir SRIS neonatal y hemocultivo negativo. Pero como el SRIS neonatal puede estar presente en ausencia de infección, se requirió además que existieran factores riesgo de infección vertical y administración de antibiótico intraparto, que por persistir en la sangre del RN sería la causa de que el hemocultivo fuera negativo.

Para conceptualizar sepsis vertical clínica probablemente estreptocócica (EGB) se requirió la presencia de los criterios de sepsis clí-

nica y además aislar el EGB en canal vaginal materno y/o en exudados periféricos (ótico y faringeo) tomados en las primeras 24 horas de vida⁽¹⁴⁾.

Con los criterios expuestos en el “Grupo de Hospitales Castrillo”, durante el periodo 1996-2010, se han diagnosticado 1.751 casos de sepsis vertical cierta sobre un total de 1.313.921 RN vivos (1,33‰ RN). La frecuencia de la sepsis vertical fue del 2,4‰ en el año 1996 y del 1,22‰ en el año 2010 (49% menos de incidencia), como consecuencia de la implantación, en todos los hospitales del Grupo, de los sucesivos criterios de profilaxis intraparto⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Como era lógico esperar, la profilaxis intraparto fue más efectiva en las sepsis verticales por EGB con una reducción del 75% (1,25‰ RN en el 1996 vs 0,36‰ RN en 2010).

Es evidente que con la profilaxis antibiótica intraparto⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ se obtienen beneficios claros (incidencia de sepsis vertical baja el 49%; $p < 0,0001$ y la incidencia de sepsis vertical pro EGB baja el 75%; $p < 0,0001$) pero también se deben tener en cuenta posibles efectos secundarios no beneficiosos, que la eficacia sea dudosa en determinados grupos de RN y que existan oportunidades perdidas por incorrecta aplicación de los criterios de profilaxis o por la presencia de exudados vagino-rectales falsamente negativos.

Entre los **efectos secundarios no beneficiosos**, se señala la posibilidad de que la profilaxis antibiótica intraparto, a gran número de mujeres, motive una selección de bacterias que sea causa de un posible aumento de las sepsis por *E. coli*^(4,10,18) y por otros gérmenes gram negativos^(4,10), sobre todo en los RN de menos de 1.500 g^(4,10,18). También se argumenta que la profilaxis antibiótica intraparto pueda ser causa de aumento de la resistencia de las bacterias implicadas en las sepsis a los antibióticos más utilizados^(4,10,18).

Que la **profilaxis no sea eficaz** se ha planteado en las siguientes situaciones: 1^º en los RN de menos de 1.500 g, que por otra parte son los que con mas frecuencia y más gravedad tienen sepsis^(4,10); 2^º Que la profilaxis antibiótica intraparto pueda causar un aumento de las sepsis verticales clínicas y/o de las sepsis verticales clínicas probablemente estreptocócicas, de manera que el resultado final podría ser no satisfactorio, ya que la disminución de sepsis verticales ciertas tendría como consecuencia el aumento de las sepsis clínicas y, por tanto, el número total de infecciones invasivas sería similar; y 3^º Que la profilaxis antibiótica intraparto no sería efectiva para disminuir las sepsis verticales tardías⁽¹⁸⁾.

Entre las denominadas **oportunidades perdidas** de la profilaxis, destacan las debidas a exudados vagino-rectales falsamente negativos por obtener el exudado vagino-rectal cuando la madre está tomando antibióticos, por contaminación intermitente en recto-vagina y por posibles fallos en la recogida de muestras y/o procesamiento bacteriológico. También serían oportunidades perdidas de la profilaxis cuando existan fallos de información entre el laboratorio y los obstetras, o simplemente cuando se utilicen mal o no se utilicen los criterios para iniciar la profilaxis

En el “Grupo de Hospitales Castrillo” hemos analizado todas las posibilidades e inconvenientes comentados y hemos llegado a los siguientes resultados y conclusiones:

1^º La incidencia de sepsis por *E. coli* no ha aumentado en el periodo 1996-2010 OR: 1,38 (0,8-2,3 NS), resultados similares a los obtenidas por Stoll⁽¹⁸⁾. 2^º En cuanto a sensibilidad y resistencias del EGB, no hemos objetivado aparición de resistencia a la penicilina

o a la vancomicina, y las resistencias a la eritromicina (17,7% de los test de sensibilidad) y a la clindamicina (13,5% de los test de sensibilidad) no aumentaron desde la implantación de los criterios de profilaxis ($p > 0,05$). En cuanto a sensibilidad y resistencias del *E. coli*, como segundo germen en frecuencia, aunque presenta resistencia frecuente a la ampicilina (80% de los test de sensibilidad), mantiene una resistencia a la gentamicina y amikacina inferior al 10% a lo largo de todo el periodo de estudio (1998-2010). 3^º La profilaxis antibiótica intraparto no es efectiva en los RN prematuros con menos de 1.500 g ya que no disminuye la frecuencia de sepsis vertical cierta y de sepsis vertical por EGB. 4^º Con la profilaxis antibiótica intraparto no hemos objetivado aumento de las sepsis verticales clínicas, ni de las sepsis verticales clínicas probablemente estreptocócicas. 5^º En cuanto a las oportunidades perdidas para la profilaxis, encontramos que en el 32% de los RN con sepsis cierta por EGB, sus madres tenían exudado vagino-rectal negativo, y que el 4% de los RN con sepsis cumplían criterios de profilaxis antibiótica intraparto y por diversos motivos no se realizó.

Como consecuencia de la ineficacia de la profilaxis antibiótica intraparto en los RN prematuros, se han instaurado nuevas estrategias de actuación ante la amenaza de parto prematuro y ante la ruptura prematura de membrana⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ y esperamos que con la aplicación de los nuevos criterios⁽¹⁹⁾, en los hospitales del Grupo Castrillo, se baje la incidencia de las sepsis verticales en los RN prematuros, que disminuya el número de oportunidades perdidas por mala coordinación entre el laboratorio y Ginecología y que disminuyan los exudados vagino-rectales falsamente negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solís Sánchez G, Alberola López S, Marugan de Miguelsanz JM. Historia General de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León (1960-1997). Bol Pediatr. 1998; 38: 4-19.
2. Sánchez Villares E. Reflexiones en la Frontera de Medio Siglo de Pediatría. Lección Inaugural del Curso 1985-86 de la Universidad de Valladolid. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid. V.A. 534-1985.
3. Crespo Hernández M. Pediatría 1997, En la Frontera de dos siglos (Cambios necesarios en el quehacer y el enseñar). Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de los distritos Universitarios de Asturias y León; 1997.
4. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, De la Rosa Castrillo M. Sepsis en el periodo neonatal. Evid Pediatr. 2008; 4: 68.
5. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. J Perinat Med. 2000; 28: 309-15.
6. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. J Perinat Med. 2002; 30: 149-57.
7. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90: F220-4.
8. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 56-65.

9. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003; 27: 293-301ç
10. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc).* 2006; 65: 525-8.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20: 864-74.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intens Care Med.* 2003; 29: 530-8.
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2-8.
14. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Salcedo-Abizanda S, de la Rosa-Fraile M; Castrillo Study Group. Probable earlyonset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F85-9.
15. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B. *Prog Obstet Gynecol.* 1998; 41: 431-5.
16. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Sociedad Española de Neonatología (SEN). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 417-23.
17. CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC. *MMWR* 2010; 59 (RR-10): 1-32.
18. Stoll BJ, Hansen N, Sánchez P, Faix R, Poindexter B, Van Meurs K, et al for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics.* 2011; 127: 817-26.
19. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012. *Prog Obstet Gynecol.* 2012; 55: 337-46.