TRABAJO DE REVISIÓN

Vol 1, No 2 (2013): Número Extraordinario 1, ISSN 2255-0895

Sepsis de transmisión nosocomial en el recién nacido

González-López M (1), Gómez-Robles C (1), Espinosa-Fernández MG (1), Rodríguez-Vives MA (1).

(1) *Unidad de Gestión Clínica de Neonatología. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.*

PALABRAS CLAVE: SEPSIS, RECIÉN NACIDO, INFECCIÓN NEONATAL, INFECCIÓN NOSOCOMIAL.

Introducción

Las sepsis son sin duda uno de los grandes problemas en el ejercicio de la Neonatología y, entre ellas, la sepsis nosocomial (SN) supone una de las mayores preocupaciones en las unidades neonatales. Su importancia ha ido aumentando a medida que los avances científicos han permitido una mayor supervivencia de recién nacidos grandes prematuros o con enfermedades graves. Las SN representan un gran porcentaje de las sepsis tardías siendo los Estafilococos coagulasa negativos (SCoN) los agentes etiológicos predominantes. Las SN no sólo causan un aumento en la mortalidad, sino también incrementan la duración de la estancia, los días de ventilación, y la frecuencia de enterocolitis necrotizante y de enfermedad pulmonar crónica. Su sintomatología clínica es bastante inespecífica, por lo tanto, el diagnóstico de sospecha de infección debe hacerse lo más precoz posible para iniciar la terapéutica de forma inmediata y mejorar, de esa forma, el pronóstico.

Al hablar de sepsis neonatal en España es imprescindible hablar del Grupo de Hospitales Castrillo que es un grupo de referencia en patología infecciosa neonatal en nuestro país. Este grupo inició su andadura en Abril de 1995 y actualmente está integrado por 35 Unidades/Servicios de Neonatología repartidos a lo largo de toda la geografía de nuestro país y es coordinado desde el Hospital Universitario Central de Asturias en Oviedo.

Los estudios del Grupo de Hospitales Castrillo sitúan en España la incidencia de sepsis de transmisión nosocomial en 2,1 % de los ingresos en unidades neonatales, con una mortalidad del 11,8

Forma de citar este artículo: González-López M, Gómez-Robles C, Espinosa-Fernández MG, Rodríguez-Vives MA. Sepsis de transmisión nosocomial en el recién nacido. Revista Médica Digital Vol. 1, Nº 2 (2013): Número Extraordinario 1. Sepsis Neonatales; (2).

%[1]. Las cifras son similares a las de otros países desarrollados como Estados Unidos y muy inferiores a las de los países en vías de desarrollo[2]. En realidad esto es sólo la punta del iceberg, puesto que son muchos más los neonatos que son sometidos a chequeos para descartar sepsis y son tratados con antibióticos. En un estudio estadounidense sólo el 2,2 % de los recién nacidos chequeados para sepsis cumplió finalmente criterios de infección posible, probable o probada[3].

Conceptos y clasificación

Aunque el concepto de sepsis está muy extendido y forma parte de la práctica diaria de nuestros hospitales, se observa una gran disparidad en los criterios empleados para definir sepsis neonatal en la literatura médica científica[4]. En años anteriores se requería de un cultivo positivo o de la presencia de shock para definirla. A partir de 2001, se aceptó definir como sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundaria a una infección documentada o sospechada más la presencia de algunas variables generales de tipo inflamatorio y otras de tipo hemodinámico[5]. Aunque en esta conferencia se introdujeron algunas puntualizaciones referentes a la población pediátrica, no se podía considerar que las definiciones generales estuvieran adaptadas a la realidad pediátrica y neonatal. Es en el consenso publicado en 2005[6] donde se adecuaron a los distintos grupos de edad (incluyendo neonatos). Sin embargo, este consenso excluía explícitamente a los prematuros por lo que no se considera que exista hoy día una definición de consenso para sepsis asumible en las unidades neonatales y aplicable a los prematuros.

Además de definir sepsis, también deben establecerse criterios para tipificarlas. Según la edad al inicio de los síntomas se pueden clasificar en *sepsis de inicio precoz* (antes de las 72 horas o de los 6 primeros días de vida según autores) y *sepsis de inicio tardío* (después de las 72 horas o de los 7 días de vida). Según la vía de adquisición de la infección podemos distinguir *sepsis verticales* que son las transmitidas de la madre al feto o al recién nacido durante los procesos inherentes a la maternidad ya sea el embarazo, parto o la lactancia y, las *sepsis horizontales* que son las que el recién nacido adquiere tras el nacimiento por contagio a partir de las personas u objetos de su entorno. Dentro de ellas ocupan un lugar fundamental las *SN* adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización.

En el Grupo de Hospitales Castrillo[7] llegaron a un consenso para definir ***sepsis comprobada*** basado en la constatación de síntomas o signos clínicos de infección, marcadores biológicos de SRIS y hemocultivo positivo; ***sepsis clínica*** en caso de presencia de datos clínicos y marcadores biológicos de SRIS pero hemocultivo negativo; y ***bacteriemia asintomática*** por la ausencia de datos clínicos, normalidad de los marcadores biológicos y hemocultivo positivo. También se estableció un consenso para distinguir cuando la infecciones debían considerarse de origen nosocomial, empleando no solo criterios temporales sino también epidemiológicos y microbiológicos[1]. Estos criterios fueron los siguientes:

Sepsis nosocomial confirmada

·RN mayor de 72 horas de vida y menor de 28 días, con clínica (apnea, bradicardia o taquicardia, inestabilidad térmica, intolerancia alimenticia, etc.) y

biología de sepsis y hemocultivo positivo.

·En RN menores de 72 horas de vida se necesita para el diagnóstico: factores de riesgo de transmisión nosocomial, clínica y biológica de sepsis, hemocultivo positivo a germen típico de transmisión nosocomial, ambiente epidémico y ausencia de factores de riesgo de transmisión vertical.

Bacteriemia nosocomial

·RN mayor de 72 horas de vida y menor de 28 días, factores de riesgo de transmisión nosocomial, no clínica ni biología de sepsis y hemocultivo positivo.

Incidencia

La incidencia varía mucho en las distintas series publicadas debido a la gran disparidad de los criterios utilizados para incluir pacientes con SN en la literatura médica científica. Lo que sí es un hecho es que la incidencia de SN se ha incrementado en las últimas décadas, probablemente en relación con una mayor supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso.

Teniendo en cuenta estas diferencias y para conocer la frecuencia real de las SN en los servicios de Neonatología en el "Grupo de Hospitales Castrillo" se analizó la incidencia incluyendo las SN de todos los recién nacidos ingresados independientemente del peso al nacimiento, de donde estuvieron ingresados (UCI neonatal, unidades de cuidados intermedios, ...) y de la edad (incluyendo las sepsis que se inician en niños de mas de 28 días pero que todavía están ingresados en Neonatología). En este estudio[1], las sepsis que iniciaban la clínica después del tercer día de vida fueron consideradas nosocomiales y únicamente se consideraban como verticales tardías, y por tanto no se incluían, cuando el patógeno aislado era habitual de transmisión vertical (EGB, E. Coli) y además se aislaba en exudado vaginal materno y/o en tres ó más exudados periféricos del recién nacido tomados durante el primer día de vida. Las sepsis que iniciaban la clínica en los tres primeros días eran consideradas verticales y para incluirlas como nosocomiales precoces se exigía que el mismo germen patógeno aislado en sangre fuera también aislado en material de diagnóstico y/o tratamiento, en otros niños ingresados o en el personal sanitario en contacto con el recién nacido durante los dos primeros días de vida. Teniendo en cuenta todas las premisas anteriores y sobre un total de 30.993 recién nacidos ingresados entre Enero de 1996 y Diciembre de 1997, se diagnosticaron 730 sepsis (2,3%) en 662 recién nacidos (2,1%), siendo la frecuencia por 1000 días de ingreso de 0,89. Es importante destacar que la frecuencia fue más alta en los recién nacidos de menos de 1500gr (15,6% vs 1,16%) y en los ingresados en hospitales de tercer nivel.

La comparación con los datos de la literatura es difícil debido a los diferentes criterios de inclusión. Como era de esperar, la incidencia en recién nacidos de muy bajo peso (< 1.500 gr) es más alta, refiriéndose en la literatura cifras entre el 19-25%[8,9]. Estos niños, además de su inmadurez inmunológica van a estar expuestos a un mayor número de situaciones de riesgo (ingreso en UCIN, catéteres, nutrición parenteral,

ventilación mecánica, etc) que en conjunto condicionarán una mayor frecuencia de infecciones. En el estudio "Sepsis Nosocomial en niños < 1500 gr" que lleva a cabo el Grupo de Hospitales Castrillo se observa un aumento de la incidencia entre el análisis realizado en 1996-97 (15,6%) y los últimos años en los que la frecuencia oscila entre 27-32% posiblemente en relación con una mayor supervivencia de niños de cada vez menos peso al nacimiento (datos no publicados).

Etiología

La etiología de la sepsis en el "Grupo de Hospitales Castrillo" es superponible a la referida en otras series destacando los ScoN especialmente el *Staphylococcus epidermidis* (42 %), *Candida* spp. (11,5 %), *E. coli* (7,9 %), *Enterococcus* (7,7 %) y *Klebsiella* (7 %) (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución de gérmenes implicados en los 730 episodios de SN[1]

Germen	Total (%)	< 1500 gr. n = 362	≥ 1500 gr. n = 368	< 28 días n = 646	≥ 28 días n = 84
GRAN - POSITIVOS	432 (58,4)	205 (55,5)	227 (61,3)	386 (59,0)	46 (54,7)
S. epidermidis	310 (42,0)	156 (42,3)	154 (41,6)	277 (42,3)	33 (39,3)
Enterococcus	57 (7,7)	28 (7,6)	29 (7,8)	49 (7,5)	8 (9,5)
S. aureus	31 (4,2)	11 (3,0)	20 (5,4)	29 (4,4)	2 (2,4)
Otros SCoN	9 (1,2)	4 (1,1)	5 (1,3)	8 (1,2)	1 (1,2)
S. viridans	14 (1,9)	1 (0,3)	13 (3,5)*	14 (2,1)	
Otros	11 (1,5)	5 (1,3)	6 (1,6)	9 (1,4)	2 (2,4)
GRAM– NEGATIVOS	218 (29,5)	105 (28,5)	113 (30,5)	192 (29,3)	26 (31,0)
E. coli	58 (7,8)	21 (5,7)	37 (10,0)†	53 (8,1)	5 (6,0)
Klebsiella	51 (7,0)	28 (7,6)	23 (6,2)	45 (6,9)	6 (7,1)
Pseudomonas	36 (4,8)	21 (5,7)	15 (4,0)	30 (4,6)	6 (7,1)
Enterobacter	28 (3,8)	8 (2,2)	20 (5,4)†	24 (3,6)	4 (4,8)
Serratia	14 (1,9)	9 (2,4)	5 (1,3)	11 (1,7)	3 (3,5)
Otros	31 (4,2)	18 (4,9)	13 (3,5)	29 (4,4)	2 (2,4)
HONGOS					
Candida spp	85 (11,5)	57 (15,4)‡	28 (7,5)	74 (11,3)	11 (13,1)
Otros	4 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,4)	1 (1,2)

SCoN: Stafilococo coagulasa negativo. *P<0,001; †P<0,05; ‡P<0,01 entre grupos de niños < 1500 gr. y ≥ 1500gr. Se presenta como número absoluto con el porcentaje entre paréntesis. Hubo 9 casos de sepsis con dos gérmenes.

La mayoría de los casos de SN se producen en neonatos de Muy Bajo Peso al Nacer (MBPN) (<1.500 g) ingresados en la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos (UCIN). La distribución de los patógenos causantes de SN puede variar significativamente entre los distintos centros y temporalmente. Así, en los datos recogidos en este último año por el Grupo de Hospitales Castrillo en RN MBPN (datos no publicados) el 47,2% de los casos se deben a *Staphylococcus epidermidis*. Destaca, además, el incremento de otros ScoN no epidermidis, que alcanzaron el 9,7%. Entre los gram negativos el patógeno más frecuente fue *Klebsiella* (10,7%). Los hongos (*Cándidas spp*) fueron aislados con frecuencia inferior a años anteriores (Tabla 2).

Tabla 2: Distribución de gérmenes implicados en los 544 episodios de SN en RN MBPN en el año 2011

	Casos	%
GRAM – POSITIVOS	**359**	**66,0**
S. epidermidis	**257**	**47,2**
Otros EC (-)	53	9,7
Enterococo	30	5,5
*S. Aureus***	17	3,1
Otros G (+)	2	0,4
GRAM– NEGATIV.	**152**	**27,9**
Klebsiella*	**58**	**10,7**
E. coli	25	4,6
Serratia	23	4,2
Enterobacter	21	3,9
Pseudomonas	20	3,7
Otros G (-)	5	0,9
***Candida* spp.**	**33**	**6,1**

Patogenia y factores de riesgo

Las infecciones nosocomiales son causadas por patógenos ubicados en el servicio de neonatología que llegan hasta el recién nacido transportados por las manos del personal sanitario o a través del material de diagnóstico y/o tratamiento. Una vez contaminado el recién nacido, el paso a infección dependerá del tipo de microorganismo, de la intensidad del inóculo, de las defensas del neonato y de las técnicas que favorezcan la invasión de la sangre[10] y por tanto los factores de riesgo que favorecen su aparición son[11,12]:

· RN de MBPN, justificado por los defectos inmunitarios y el elevado tiempo de hospitalización que habitualmente necesitan.

· Uso de catéteres intravasculares, aumentado por una serie de circunstancias como:

- Edad del RN en el momento de la canalización del catéter, a mayor edad, mayor posibilidad de colonización, ya que el recién nacido estará parcialmente colonizado a partir del 5° día de vida aproximadamente; a partir del 7° día la colonización es generalizada.

- Tiempo de permanencia del catéter, y

- Condiciones de la técnica para la inserción del catéter

· La presencia de tubos endotraqueales, válvulas de derivación, sondajes, etc.

· Nutrición parenteral y lípidos constituyen un buen caldo de cultivo para los gérmenes. Además, las emulsiones lipídicas posiblemente impiden la función normal de los neutrófilos y macrófagos y facilitan la invasión bacteriana.

· Antibióticos previos. El uso y abuso de antibióticos de amplio espectro pueden favorecer la proliferación de gérmenes, así como seleccionar cepas resistentes.

· Otros factores: infección grave previa, algunos fármacos (corticoides, etc.), exanguinotransfusión, tiempo de estancia hospitalaria, actos quirúrgicos, etc.

También favorecen el desarrollo de SN la insuficiencia de personal sanitario que hace difícil seguir los protocolos de limpieza, el lavado y desinfección insuficiente de las manos como vehículo de contaminación del RN y por tanto

principal causa de colonización del neonato, y la utilización del material que va a estar en contacto con el niño insuficientemente desinfectado.

Clínica y diagnóstico

Los signos clínicos de SN son muy inespecíficos, lo cual unido a su elevada incidencia obliga a tratar empíricamente a muchos neonatos con antibióticos intravenosos.

Por ello en las unidades de neonatología continua siendo un reto el diagnóstico de las SN. El objetivo es establecer un diagnóstico de sospecha precoz basado en criterios clínicos y bioquímicos, que permita establecer un tratamiento antibiótico empírico precoz, hasta obtener el resultado del hemocultivo (gold estándar).

Son precisas pruebas complementarias suficientemente sensibles y específicas para ayudar al clínico en la toma de decisiones. En las últimas décadas se han estudiado diversos marcadores de infección neonatal, sobre todo índices leucocitarios y reactantes de fase aguda, algunos de los cuales se utilizan de manera habitual en la práctica clínica. Sin embargo, para la SN existen comparativamente menos información sobre estos marcadores que para la sepsis de transmisión vertical, y ninguna prueba de laboratorio ha demostrado ser capaz de proporcionar un diagnóstico suficientemente fiable y precoz, por lo que se siguen buscando nuevos marcadores de infección.

Es necesario tipificar cuales son los síntomas clínicos que mejor definen el SRIS neonatal y determinar cuáles son los valores de hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e interleuquinas que de forma aislada o en combinaciones diversas definan con precisión la presencia de una infección.

Signos clínicos de infección nosocomial

Las manifestciones clínicas de la sepsis neonatal son muy inespecíficas y variadas, y con frecuencia inicialmente sútiles, siendo compatibles con múltiples entidades en el periodo neonatal. Por ello aunque el valor del juicio clínico ha sido muchas veces puesto en duda por su subjetividad, en nuestra opinión no se debe despreciar la valoración a pie de cuna del neonatólogo experimentado.

Clínica inicial

- "No va bien"
- Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia)
- Dificultades para la alimentación
- Apatía
- Taquicardia inexplicable

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

I. Síntomas digestivos:

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

II. Síntomas respiratorios:

- Quejido, aleteo, retracciones
- Respiración irregular
- Aumento de necesidades de oxígeno o parámetros ventilatorios
- Taquipnea
- Cianosis

- Pausas de apnea

III. Signos neurológicos:

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

Fase tardía

I. Signos cardiocirculatorios:

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

II. Signos hematológicos:

- Ictericia
- Hepatoesplenomegalia
- Palidez
- Púrpura
- Hemorragias

La temperatura en neonatos sépticos puede ser elevada, baja o normal. En neonatos a término es más frecuente la fiebre que en prematuros, donde es más frecuente la tendencia a la hipotermia[13].

Hemograma

El hemograma sigue siendo el análisis de laboratorio más requerido frente a la sospecha de infección nosocomial por su disponibilidad en la mayoría de nuestros medios.

El recuento de glóbulos blancos buscando la presencia de leucocitosis o leucopenia es de poca utilidad clínica, pero con la combinación del análisis del número total de neutrofilos, numero de neutrófilos inmaduros y el cociente entre el número de inmaduros sobre el número total de neutrófilos (relación I/T) constituye un parámetro de laboratorio muy útil.

Clásicamente se utilizan los *criterios de Manroe* para definir la sospecha de infección como:

- Neutrófilos absolutos >15.000/mm^3 o < 1500/mm^3
- Plaquetas < 100.000/mm^3
- Cociente I/T alterado:
  - primeras 24 horas > 0,16
  - hasta el 5º día > 0,13
  - 5-30 días > 0,12

Sin embargo estos parámetros leucocitarios se pueden alterar de forma importante en muchas situaciones de estrés (neumotorax, convulsiones, hipoxia, etc) y pueden simular una respuesta infecciosa.

La repetición del recuento y fórmula leucocitaria cada 6-12 horas aumenta de forma importante su valor predictivo.

Citoquinas

Tanto las proinflamatorias (interleuquina 2, interleuquina 6, interferon gamma y factor de necrosis tumoral alfa) como las aniinflamatorias (interleuquina 4 e interleuquina 10) se elevan en neonatos con infección en comparación con neonatos no infectados.

Sin embargo estas citoquinas no se utilizan en la práctica clínica rutinaria debido a su alto coste y porque como marcador aislado no son sufientemente sensibles para detectar sepsis neonatal.

Mucho se ha discutido sobre el valor de la interleuquina 6 (IL6), un polipéptido de 184 aminoácidos, glicosilada en posiciones 73 y 172 y fosforilada, que se produce en los monocitos/macrófagos, endotelio vascular, mastocitos, queratinocitos, linfocitos T y algunas líneas celulares tumorales. La IL-6 es un importante mediador en la respuesta sistémica precoz del huésped a la infección. Alcanza picos máximos de concentración rápidamente tras el inicio de la bacteriemia, varias horas antes de que comience la regulación de la PCR mediada por la propia IL-6. Numerosos estudios afirman que las concentraciones de IL-6 son un marcador precoz de sepsis neonatal.

En las sepsis confirmadas (sepsis clínica con hemocultivo positivo) presenta una sensibilidad del 100%. En relación con la existencia de sepsis clínica según estudios la sensibilidad llega a ser del 90% y la especificidad del 78-90%. Su combinación con el TNFα alcanza una sensibilidad del 98,5%, con especificidad del 90% y valor predictivo negativo del 90% (para valores de IL-6 >32 pg/ml y TNF-a >12 pg/ml).

Reactantes de fase aguda

Son proteínas inespecíficas, que son producidas por el hígado en respuesta a la inflamación tisular, infección y trauma. Se usan independientemente o en combinación con otros test diagnósticos como marcadores de sepsis en el periodo neonatal. Los de más utilidad en el momento actual por su eficacia y operatividad son la PCR y la PCT.

PCR

La PCR, es un reactante de fase aguda, que aumenta en procesos inflamatorios, incluida la sepsis. Un valor de PCR > 1.0 mg/dl (> 10 mg/L) tiene una sensibilidad del 90% para detectar sepsis neonatal pero no es específica de ésta, ya que se puede elevar en múltiples situaciones inflamatorias no infecciosas, como la fiebre materna, estress del parto, aspiración de meconio, hipoxia perinatal, etc[14].

Sin embargo valores secuenciales de PCR son útiles para apoyar el diagnóstico de sepsis. Si los valores de PCR separados 12 horas siguen siendo normales es muy poco probable que estemos ante un neonato infectado[15].

Diferentes trabajos comunican que la PCR está elevada entre el 70-90% de los neonatos con infección sistémica, si bien el valor predictivo negativo es superior al 90%. Repitiendo la prueba a las 12-24h se incrementa la sensibilidad al 90% y el valor predictivo negativo al 98%

PCT

Es la prohormona de la calcitonina. En condiciones normales solo se sintetiza en pequeña cantidad en la glándula tiroides y en las células neuroendocrinas del pulmón, pero en la sepsis se produce en gran cantidad por casi todos los tejidos, aumentando de manera significativa sus concentraciones en sangre[16]. Su inducción es rápida, detectándose a las 3 horas tras un estímulo infeccioso, con pico a las 6 horas y semivida de 24 horas. Por todo ello la procalcitonina ha sido evaluada como marcador de infección grave tanto en adultos como en niños con resultados prometedores.

El problema es establecer puntos de corte adecuados, ya que la mayoría de los

estudios en neonatos hasta la fecha tiene un tamaño muestral pequeño.

En el estudio de Pérez Solís D, et al[17] incluyeron 40 neonatos (20 casos de sepsis nosocomial y 20 controles) con el objetivo de estudiar la utilidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis neonatal nosocomial y comparar los resultados con los de PCR, recuento leucocitario, índice I/T. Mostraron capacidad diagnóstica par la sepsis neonatal de origen nosocomial tanto la PCR, la PCT y el índice I/T, sin que pudieran demostrar lo mismo para el recuento leucocitario.

TABLA 3. **Comparación de las variables PCT, PCR, índice I/T y recuento leucocitario entre los dos grupos**

	PCT (ng/ml)	PCR (µg/ml)	Índice I/T	Leucocitos/µl
Controles	0,50 (0,40-0,63)	< 5 (< 5- < 5)	0,00 (0,00-0,03)	10.800 (8.200-16.375)
Sepsis nosocomial	13,46 (0,83-65,45)	25,60 (9,45-58,37)	0,08 (0,03-0,13)	11.350 (7.825-16.100)
p*	0,0002	< 0,0001	< 0,0001	0,892

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil).
*Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney.
PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; índice I/T: índice de neutrófilos inmaduros/totales.

TABLA 4. **Parámetros de eficacia diagnóstica para los valores de corte escogidos según el mayor poder de discriminación**

Criterio	PCT ≥ 0,65 ng/ml	PCR ≥ 5,0 µg/ml	Índice I/T ≥ 0,03
Sensibilidad	**85,0%** (64,0-94,8)	**80,0%** (58,4-91,9)	**90,0%** (69,9-97,2)
Especificidad	**80,0%** (58,4-91,9)	**95,0%** (76,4-99,1)	**75,0%** (53,1-88,8)
VPP	**81,0%** (60-92,3)	**94,1%** (73,0-99,0)	**78,3%** (58,1-90,3)
VPN	**84,2%** (62,4-94,5)	**82,6%** (62,9-93,0)	**88,2%** (65,7-96,7)
Índice J	**0,65**	**0,75**	**0,65**
CPP	**4,25** (1,74-10,41)	**16,00** (2,34-109,5)	**3,60** (1,66-7,80)
CPN	**0,19** (0,06-0,54)	**0,21** (0,09-0,51)	**0,13** (0,04-0,51)

Entre paréntesis se expresan los intervalos de confianza del 95%.
VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidades del positivo; CPN: cociente de probabilidades del negativo; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; índice I/T: índice de neutrófilos inmaduros/totales.

La principal limitación de este estudio reside en su escaso tamaño muestral, lo cual supone amplios intervalos de confianza en los indicadores del rendimiento diagnóstico. Esta limitación es común a otros estudios publicados, lo cual explica las amplias variaciones en los puntos de corte seleccionados (0,65-8,05 ng/ml).

En el estudio de Bustos Betanzo, et al[18] estudiaron 50 pacientes, los niveles de PCT fueron significativamente más elevados en neonatos con infección confirmada (5 ng/ml) comparados con aquellos con sepsis clínica (0,5 ng/ml), en su estudio el nivel óptimo de corte fue 1 ng/ml con una sensibilidad de 76% y una especificidad del 79,2 %.

En el estudio de Vazzalwar R, et al[19] con un tamaño muestral de 67 pacientes con el punto de corte para la PCT de 0,5 y 1 ng/ml y para la PCR de 8 mg/l, encontraron que con el corte de 0,5 ng/ml

la sensibilidad de la PCT fue de 97% mientras que de la PCR fue 73%. Con el corte en 1 ng/ml la sensibilidad de la PCR y la PCT fue similar (72%).

En el estudio de Enguix, et al[20] encontraron una sensibilidad del 98,6% y especificidad del 88,9% para concentraciones de PCT > 8,05 ng/ml.

Vemos por ello la gran variabilidad en los puntos de corte, en nuestra experiencia la procalcitonina ha demostrado ser más precoz que la PCR en el diagnóstico de sepsis nosocomial, y valores superiores a 0,5 ng/ml sugieren infección, teniendo gran valor los valores seriados, con un aumento de 0,26 ng/ml entre dos muestras separadas 12 horas el valor predictivo positivo aumenta casi al 100%.

Hemocultivo

El "patrón de oro" para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de 2 hemocultivos positivos, sin embargo en pediatría y en especial en neonatología los resultados positivos llegan sólo al 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra.

El diagnóstico definitivo de sepsis neonatal lo establece el cultivo de sangre positivo. La sensibilidad del hemocultivo para detectar bacteriemia neonatal depende del número de cultivos obtenidos y del volumen de sangre usado en cada inoculación en la botella de cultivo. La sangre se puede obtener de venopunción o de punción arterial, también es válida la extraída de catéter central (ya sea arterial o venoso).

Un volumen de sangre de 1ml generalmente es óptimo para detectar bacteriemia. Volúmenes menores de 0,5 ml podrían no detectar niveles bajos de bacteriemia, sin embargo en pacientes con altos niveles de bacteriemia podría ser adecuado, y hay que tener en cuenta que en grandes prematuros en ocasiones es difícil obtener volúmenes mayores.

En la mayoría de los casos de sepsis neonatal, el hemocultivo podría positivizarse en 24-36 horas.

Cultivo punta de catéter (método de Maki)

Para el diagnóstico de *SN relacionada con catéter*, se requiere el aislamiento del mismo germen (mismo tipo y antibiograma) en hemocultivo y punta de catéter con ausencia de otro foco evidente responsable de bacteriemia.

Para completar el estudio diagnóstico de la SN, es necesario realizar a**nálisis de líquido cefalorraquideo** y **urocultivo** obtenido por punción suprapúbica o cateterización uretral, especialmente en las sepsis fúngicas que con más frecuencia asocian meningitis e infección urinaria. En pacientes con ventilación mecánica puede ser útil el estudio bacteriológico del **aspirado traqueal** o **lavado bronquio-alveolar.**

Tratamiento

El conocimiento de las variaciones locales en la microbiología de la SN es importante a la hora de escoger la antibioterapia empírica para el neonato con enfermedad aguda en el que se sospecha SN. En la actualidad, en España, a la vista de los estudios de sensibilidad realizados se considera que el tratamiento empírico más adecuado ante la sospecha de SN es la asociación de vancomicina y amikacina.

Ver próximo artículo "Terapia antimicrobiana en Neonatología".

Mortalidad

Las SN son una de las principales causas de muerte en las UCIN. En el estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo se registró una mortalidad para las SN del 11,8% (78 fallecidos de 662 RN con sepsis), que fue mayor en los recién nacidos de menos de 1.500 g (17,3 %). En relación al agente etiológico, las sepsis causadas por gram negativos, en particular *Pseudomonas*, evidenciaron la mayor tasa de mortalidad y las causadas por *SCoN* la menor.

En el estudio de Prieto et al[21] se pone de manifiesto que los bacilos gram negativos como agentes etiológicos de las SN, convulsiones, edad, edad gestacional, peso, procalcitonina sérica (24 horas), recuento de plaquetas (24 horas), BUN (0 y 24 horas), creatinina (24 horas), diuresis (12 y 24 horas), presión arterial media (12 y 24 horas), pH, EB (0 y 12 horas), relación SpO2:FiO2 se asociaron significativamente con mortalidad. En el análisis multivariante, el peso al inicio de la SN, EB (0 horas) y la relación SpO2:FiO2 (12 horas) fueron predictores independientes de mortalidad.

Prevención

Teniendo en cuenta la frecuencia y mortalidad de las infecciones nosocomiales es lógico realizar los máximos esfuerzos para evitarlas. En este sentido tienen vital importancia los siguientes apartados:

· Uso juicioso de antibióticos, evitando los que generan más resistencias bacterianas.

· Existencia y uso de protocolos de limpieza y/o esterilización del material de diagnóstico o tratamiento.

· Número adecuado de personal sanitario.

· Infraestructura hospitalaria suficiente.

· Lavado adecuado de las manos.

· Uso de técnicas estériles para la colocación de catéteres venosos invasivos, para el manejo de las conexiones y llaves de los catéteres, para la preparación de las soluciones de alimentación intravenosa, para la intubación y aspiración intratraqueal y para el manejo de las heridas quirúrgicas.

· Concienciamiento del personal de que "las infecciones nosocomiales pueden y deben evitarse" mediante sesiones conjuntas para analizar su incidencia, estudiar posibles factores etiológicos, como se transmiten y de que medios disponemos para evitarlas.

· Inicio precoz de la alimentación enteral.

Otras medidas para la prevención y el control de las SN que en la actualidad no son de uso generalizado pero que cada vez adquieren mayor importancia son:

· Uso de Fluconazol profiláctico para prevenir las sepsis fúngicas.

· Uso de probióticos.

· Uso de inmunoglobulinas.

· Uso de lactoferrina.

Bibliografía

1. 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 Perinatal Med. 2002;30:149-57.

2. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:F220-F4.

3. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics. 2000;106:256-63.

4. Reyna-Figueroa J, Yuri-Yoala E, Ortiz-Ibarra FJ, Rodríguez-Ramírez E, Limón-Rojas AE. Disponibilidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites? An Pediatr (Barc). 2006;65:536-40.

5. 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.

6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfuntion in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:2-8.

7. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. An Pediatr (Barc). 2006;65:525-8.

8. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1996;129:63-71.

9. Stoll BJ, Hanson N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002;110(2 Pt 1):285-91.

10. López Sastre J., Coto Cotallo G.D., Ramos Aparicio A., Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. An Esp Pediatr 2002;56:493-496.

11. Downey LC, Smith PB, Benjamín DK. Risk Factors and Prevention of Late Onset Sepsis in Premature Infants. Early Hum Dev 2010;86(Suppl 1):7-12.

12. Samanta S, Farre K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. Arch Dis Child Fetal neonatal Ed 2011;96:F15-F18.

13. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Infections diseases of the fetus and newborn Infant, 7 th ed, Remington SS et al (Ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2010

14. Pourcyrous M, Bade HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. Pediatrics 1993

15. Polin RA, Committee on fetus and newborn. Management of neonates with suspectd or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012

16. Müller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expresión of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. J. Clin Endocrinol Metab. 2001

17. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. An Pediatr (Barc). 2006;64(4):349-53.

18. Bustos R, Araneda H, Bancalari A. Procalcitonin, C reactive protein and whitw blood cell count in newborn of very low birth weight with late neonatal sepsis. An Pediatr(Barc) 2007;66:541-2.

19. Vazzalwar R, Pina-Rodriguez E, Puppala B, Angst D, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late onset sepsis in preterm very low birth weight infants. Journal of Perinatology 2005;25(6):397-402.

20. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. Intensive Care Med. 2001;27:211-5.

21. Lobete Prieto C, Fernández Colomer B, López Sastre JB. Prognostic Factors of Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants with Neonatal Sepsis of Nosocomial Origin. Am J Perinatol. 2012.

Revista Médica Digital es editada por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Málaga. La revista publica artículos científicos relacionados con las diferentes especialidades que comprende la profesión médica, así como aquellos artículos que estén relacionados con dicha práctica y procedan de otras ciencias. Se adhiere a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas" elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (http://icmje.org) por lo que los manuscritos deben elaborarse siguiendo sus

Los textos publicados en esta revista, a menos que se indique lo contrario, están sujetos a una licencia de Reconocimiento_NoComercial_SinObraDerivada 2.5 de Creative Commons. Pueden copiarse, distribuirse y comunicarse públicamente, siempre que se citen el autor y la revista digital donde se publican, RevistaMédicaDigital. No se permite su uso comercial ni la generación de obras derivadas. Puede consultarse la licencia completa en: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.es