

Sepsis bacteriana neonatal

Mayo - 2012

Manejo de neonatos con sepsis bacteriana de inicio precoz sospechada ó comprobada

Richard A. Polin y Comité de Feto y recién nacido

Pediatrics Mayo 2012;129;1006

**Traducción libre : Dr Gerardo Flores Henríquez Pediatra Neonatólogo
Puerto Montt Chile**

Introducción

"La sospecha de sepsis" es uno de los diagnósticos más comunes que se hacen en UCIN.¹ Sin embargo, los signos de sepsis no son específicos, y los síndromes inflamatorios de origen no infeccioso son similares a los de sepsis neonatal. La mayoría de los recién nacidos con sospecha de sepsis se recuperan con tratamiento de apoyo (con o sin inicio de terapia antimicrobiana). Los desafíos para los clínicos son tres :

- 1. Identificar rápidamente recién nacidos con alta probabilidad de sepsis e iniciar terapia antimicrobiana,**
- 2. Distinguir RN de "alto riesgo" de apariencia sana ó RN con signos clínicos que no requieren tratamiento, y**
- 3. Suspender el tratamiento antimicrobiano, una vez que la sepsis se considera poco probable.**

El propósito de este reporte clínico es proporcionar un enfoque práctico y, cuando sea posible, una aproximación basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis de inicio precoz, definida por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano y por la red Vermont Oxford como la sepsis de inicio a los ≤ 3 días de edad.

Patogenia y epidemiología de la sepsis de inicio precoz

Antes del nacimiento, el feto óptimamente se mantiene en un ambiente estéril. Los organismos causantes de sepsis de inicio precoz ascienden desde el canal del parto ya sea cuando se rompen las membranas amnióticas ó hay pérdida de líquido amniótico antes o durante el trabajo de parto, dando lugar a infección intra-amniótica. ² Comúnmente conocida como "corioamnionitis", la infección intraamniótica indica infección del líquido amniótico, membranas, placenta y / o decidua. El Estreptococo del grupo B (EGB), puede también entrar en el líquido amniótico a través de orificios ocultos.

La corioamnionitis es un factor de riesgo importante para sepsis neonatal. La sepsis puede comenzar en útero cuando el feto inhala ó traga líquido amniótico infectado. El recién nacido también puede desarrollar sepsis en las horas o días después del nacimiento cuando la piel colonizada ó las mucosas se ven comprometidas. El criterio fundamental para el diagnóstico clínico de corioamnionitis es la fiebre materna. Otros criterios son relativamente insensibles.

Cuando se define infección intra-amniótica (corioamnionitis) para estudios de investigación clínica, el diagnóstico suele basarse en la presencia de fiebre materna superior a 38 ° C (100,4 ° F) y al menos dos de los siguientes criterios: leucocitosis materna (más de 15.000 células / mm³), taquicardia materna (más de 100 latidos / minuto), taquicardia fetal (más de 160 latidos por minuto), sensibilidad uterina y / o mal olor del líquido amniótico. Estos umbrales se asocian con tasas más altas de morbilidad materna y neonatal.

Sin embargo, el diagnóstico de corioamnionitis debe ser considerado incluso cuando la fiebre materna es el único hallazgo anormal. Aunque la fiebre es común en mujeres que reciben anestesia epidural (15 - 20%), evidencia histológica de corioamnionitis aguda es muy común en las mujeres que presentan fiebre después de una anestesia epidural (70,6%) .³ Además, la mayoría de estas mujeres con corioamnionitis histológica no tienen un cultivo positivo de placenta.³

La incidencia de corioamnionitis clínica varía inversamente con la edad gestacional. En la Red de investigación neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) , el 14 a 28% de las mujeres con partos prematuros entre las 22 a 28 semanas de gestación mostraron signos compatibles con

corioamnionitis.⁴ Los principales factores de riesgo para corioamnionitis incluyen baja paridad, trabajo de parto espontáneo, mayor longitud de trabajo de parto y de ruptura de membranas, múltiples tactos vaginales digitales (especialmente con membranas rotas), líquido amniótico teñido de meconio, monitoreo interno fetal ó uterino y la presencia de microorganismos del tracto genital (por ejemplo, *Mycoplasma hominis*).⁵

En la gestación a término, menos del 1% de las mujeres con membranas intactas tendrán microorganismos cultivados en el líquido amniótico.⁶ La tasa puede ser más alta si la integridad de la cavidad amniótica se ve comprometida por procedimientos antes del nacimiento (por ejemplo, colocación de un cerclaje ó amniocentesis).⁶ En las mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas, la tasa de invasión microbiana de la cavidad amniótica es 32%, y si hay ruptura prematura de membranas (RPM), la tasa puede ser tan alta como 75%.⁷ Muchos de los patógenos recuperados del líquido amniótico en mujeres con trabajo de parto prematuro ó rotura prematura de membranas (por ejemplo, especies de *Ureaplasma* ó de *Mycoplasma*) no causan sepsis de inicio precoz.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, ambos organismos, *Ureaplasma* y *Mycoplasma* pueden ser recuperados del torrente sanguíneo de niños cuyo peso de nacimiento es inferior a 1.500 g.¹¹ Cuando un agente patógeno (por ejemplo, EGB) es recuperado desde líquido amniótico, la tasa de ataque de sepsis neonatal puede ser tan alta como 20%.¹² Los niños nacidos de mujeres con rotura prematura de membranas que están colonizadas con EGB tienen una tasa de ataque estimada de 33 a 50%, cuando no se realiza profilaxis intraparto.¹³

Los principales factores de riesgo para sepsis neonatal de inicio precoz son el parto prematuro, la colonización materna con EGB, rotura de membranas > de 18 horas y los signos o síntomas maternos de infección intra-amniótica.¹⁴⁻¹⁶ Otras variables incluyen la etnia (ejemplo, mujeres de raza negra tienen mayor riesgo de estar colonizadas con EGB), bajo nivel socioeconómico, sexo masculino y bajos scores de Apgar. El parto prematuro / bajo peso al nacer es el factor de riesgo más estrechamente asociado con sepsis de inicio precoz.¹⁷ El peso de nacimiento del niño se relaciona inversamente al riesgo de sepsis de inicio precoz. El riesgo

aumentado de sepsis de inicio precoz en recién nacidos prematuros también está relacionado con las complicaciones del trabajo de parto y parto y con la inmadurez de la inmunidad innata y adaptativa.¹⁸

Tests diagnósticos para sepsis

El diagnóstico clínico de sepsis en el recién nacido es difícil, debido a que muchos de los signos de sepsis son inespecíficos y se observan con otras condiciones no infecciosas. Aunque un examen físico normal es evidencia de que la sepsis no está presente,^{19,20} puede ocurrir bacteremia en ausencia de signos clínicos.²¹ Los tests diagnósticos disponibles no ayudan en decidir cuales neonatos requieren tratamiento antibiótico empírico, pero pueden ayudar en la decisión de interrumpir el tratamiento.²²

Hemocultivo

Se requiere un solo hemocultivo, en un volumen suficiente, para todos los recién nacidos con sospecha de sepsis. Los datos sugieren que 1 ml de sangre debe ser el volumen mínimo establecido para el hemocultivo cuando se usa un solo frasco de hemocultivo pediátrico. El dividir la muestra en mitades e inocular frascos aeróbico y anaeróbico es probable que disminuya la sensibilidad. Aunque 0,5 ml de sangre ha sido considerado aceptable previamente, los datos in vitro de Schelonka y cols demostraron que 0,5 ml no detectan confiablemente bacteremia de bajo nivel (4 unidades formadoras de colonias [UFC] / ml ó menos).²³

Por otra parte, hasta 25% de los niños con sepsis tienen bacteremia con recuento de colonias bajo (≤ 4 UFC / ml) y dos tercios de los niños menores de 2 meses de edad tienen recuentos de colonias inferior a 10 CFU/mL.^{24, 25} Neal y cols demostraron que más de la mitad de las muestras de sangre inoculadas en el frasco aeróbico eran menos de 0,5 ml.²⁶ Un estudio realizado por Connell y cols indicó que los hemocultivos con un volumen adecuado tenían dos veces más probabilidades de lograr un cultivo positivo.²⁷

Un hemocultivo obtenido a través de un catéter en arteria umbilical poco después de la colocación por otras indicaciones clínicas es una alternativa aceptable a un cultivo tomado desde una vena periférica.²⁸ El riesgo de recuperar un contaminante es mayor con un hemocultivo extraído desde una vena umbilical.²⁹ Hay, sin

embargo, datos que sugieren que un hemocultivo extraído de la vena umbilical en el momento del parto usando un segmento de cordón doblemente clampeado y adecuadamente preparado es una alternativa confiable para un cultivo obtenido periféricamente.³⁰

Urocultivo

Un urocultivo no debe ser parte del estudio diagnóstico de sepsis en un niño con sospecha de sepsis de inicio precoz.³¹ A diferencia de las infecciones del tracto urinario en lactantes de más edad (que suelen ser infecciones ascendentes), las infecciones del tracto urinario en recién nacidos son atribuibles a siembra del riñón durante un episodio de bacteremia.

Aspirado gástrico

El feto traga 500 a 1000 ml de líquido amniótico cada día. Por lo tanto, si hay leucocitos presentes en el líquido amniótico, ellos estarán presentes en las muestras de aspirado gástrico al nacer. No obstante, estas células representan la respuesta materna a inflamación y tienen una pobre correlación con la sepsis neonatal.³² La tinción de Gram del aspirado gástrico para identificar bacterias es de valor limitado y no es recomendada de rutina.³³

Cultivo de superficie corporal

Los cultivos bacterianos de axila, ingle y conducto auditivo externo tiene un pobre valor predictivo positivo. Son caros y añaden poco a la evaluación de un niño con posible sepsis bacteriana.^{34,35}

Aspirado traqueal

Los cultivos y tinción de Gram de muestras de aspirado traqueal pueden ser de utilidad si se obtienen inmediatamente después de colocación de un tubo endotraqueal.³⁶ Una vez que un niño ha sido intubado por varios días, el aspirado traqueal no tiene ningún valor en la evaluación de sepsis.³⁷

Punción lumbar

La decisión de realizar una punción lumbar en un recién nacido con sospecha de sepsis de inicio precoz sigue siendo controvertida. En el niño de alto riesgo y de aspecto sano, los datos sugieren que la probabilidad de meningitis es extremadamente baja.³⁸ En el niño con signos clínicos que se cree son atribuibles a

condición no infecciosa, tal como el síndrome de distress respiratorio, la probabilidad de meningitis también es baja.³⁹ Sin embargo, en los niños bacterémicos, la incidencia de meningitis puede ser tan alta como 23%.^{40,41} El hemocultivo solo no puede ser utilizado para decidir quien necesita una punción lumbar, debido a que los hemocultivos pueden ser negativos hasta en el 38 % de los niños con meningitis.^{42,} 43

La punción lumbar se debe realizar en cualquier niño con un hemocultivo, en niños cuyo curso clínico o datos de laboratorio sugieren fuertemente sepsis bacteriana y en recién nacidos que inicialmente empeoran con el tratamiento antimicrobiano. Para cualquier neonato que está gravemente enfermo y que pueden tener compromiso cardiovascular ó respiratorio por el procedimiento, la punción lumbar se puede aplazar hasta que el niño esté más estable.

Los valores del líquido cefalorraquídeo (LCR) indicativos de meningitis neonatal son controvertidos. En los estudios que han excluído a los niños con "procedimientos traumáticos" (o enfermedades no bacterianas), la media del número de leucocitos en prematuros o a término no infectados fue consistentemente inferior a 10 células/mm³.⁴⁴⁻⁵⁰ Dos desviaciones estándar de la media de los recuentos celulares fueron generalmenmte menos de 20 células/mm³.⁴⁶ En un estudio de Garges y cols, la mediana del número de leucocitos en niños nacidos con más de 34 semanas de gestación y tenían meningitis bacteriana fue 477/mm³.⁴³ En contraste, la mediana del número de leucocitos en neonatos nacidos con menos de 34 semanas de gestación y tenían meningitis fue 110/mm³.⁵¹

Los neonatos con meningitis atribuible a patógenos Gram-negativos por lo general tienen recuentos de leucocitos en LCR más altos que los niños con meningitis atribuible a patógenos gram positivos.⁵² El ajuste del conteo de leucocitos en el LCR por el número de eritrocitos no mejora la utilidad diagnóstica (pérdida de sensibilidad con ganancia marginal en especificidad).⁵³ Además, el número de bandas en una muestra de LCR no predice meningitis.⁵⁴ Con un retraso en el análisis (más de 2 horas), el recuento de leucocitos y las concentraciones de glucosa disminuyen significativamente.⁵⁵

Las concentraciones de proteína en niños no infectados, de término, son < 100 mg / dl.⁴⁴⁻⁵⁰ Los recién nacidos prematuros tienen concentraciones de proteína en el LCR que varían inversamente con la edad gestacional. En el recién nacido normoglucémico, las concentraciones de glucosa en el LCR son similares a las de los lactantes y preescolares (70 - 80% de una muestra de sangre obtenida en forma simultánea). Una baja concentración de glucosa es la variable del LCR con la mayor especificidad para el diagnóstico de meningitis.^{43,51} Las concentraciones de proteína son más altas y las concentraciones de glucosa son más bajas en neonatos de término que en recién nacidos prematuros con meningitis. Sin embargo, la meningitis ocurre en niños con valores normales en LCR y algunos de estos niños tienen un alto inóculo bacteriano.^{43, 51}.

Recuento periférico de leucocitos y recuento diferencial

El total de recuento de leucocitos tiene poco valor en el diagnóstico de sepsis de inicio precoz y tiene un pobre valor predictivo positivo.^{56, 57} Muchos investigadores han analizado los subcomponentes del recuento de leucocitos (índices de neutrófilos) : recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de bandas (baciliformes) e Índice inmaduros/total de neutrófilos (índice I / T) para identificar a los niños infectados. Al igual que la mayoría de los tests diagnósticos para sepsis neonatal, los índices de neutrófilos han demostrado ser más útiles para excluir a los niños sin infección en lugar de identificar recién nacidos infectados.

La neutropenia puede ser un mejor marcador de sepsis neonatal y tiene mejor especificidad que un elevado recuento de neutrófilos, porque pocas condiciones además de la sepsis (hipertensión materna inducida por embarazo, asfixia y enfermedad hemolítica) deprimen el recuento de neutrófilos de los neonatos.⁵⁸

Las definiciones de neutropenia varían con la edad gestacional,⁵⁸⁻⁶¹ el tipo de parto (los neonatos nacidos por cesárea sin trabajo de parto tienen recuentos más bajos que los recién nacidos por vía vaginal),⁶¹ sitio de toma de muestra (los recuentos de neutrófilos son más bajos en las muestras de sangre arterial),⁶² y altitud (los neonatos nacidos en altitudes elevadas tienen recuento de neutrófilos totales más alto).⁶³

En prematuros tardíos (late preterm) y recién nacidos a término, la definición de neutropenia más comúnmente utilizada es la sugerida por Manroe y cols ($< 1.800 / \text{mm}^3$ al nacer y $< 7.800 / \text{mm}^3$ a las 12-14 horas de vida).⁵⁸ Schmutz y cols reinvestigaron estos rangos de referencia usando modernos instrumentos de conteo de células en 30.254 niños nacidos entre las 23 y 42 semanas de gestación.⁶¹

Los niños con diagnósticos que se sabe afectan el recuento de neutrófilos (por ejemplo, los nacidos de mujeres con hipertensión inducida por el embarazo o aquellos con sepsis de inicio precoz) fueron excluidos. En este estudio, los límites inferiores de valores normales para neutrófilos al nacer fueron $3500/\text{mm}^3$ en recién nacidos nacidos con > 36 semanas de gestación, $1000/\text{mm}^3$ en recién nacidos entre las 28 y las 36 semanas de gestación, y $500/\text{mm}^3$ en recién nacidos a < 28 semanas de gestación. Los valores peak se alcanzan a las 6 a 8 horas después del nacimiento, los valores límites inferiores normales en ese momento eran $7500/\text{mm}^3$, $3500/\text{mm}^3$ y $1500/\text{mm}^3$ para los neonatos nacidos a > 36 semanas de gestación, 28 a 36 semanas de gestación y menos de 28 semanas de gestación, respectivamente.⁶¹ Es de destacar que el estudio de Schmutz y cols se realizó a 4.800 pies sobre el nivel del mar, mientras que el de Manroe y cols se realizó a 500 pies sobre el nivel del mar.

El recuento absoluto de neutrófilos inmaduros sigue un patrón similar al del recuento absoluto de neutrófilos y los peaks son aproximadamente a las 12 horas de vida. El número de neutrófilos inmaduros aumenta desde un valor máximo de $1.100 \text{ células}/\text{mm}^3$ al nacer a $1500 \text{ células}/\text{mm}^3$ a las 12 horas de vida.⁵⁸ Los recuentos absolutos de inmaduros tienen una baja sensibilidad y valor predictivo positivo para sepsis de inicio precoz.²² Además, si ocurre agotamiento de las reservas de médula ósea, el número de formas inmaduras permanecerá bajo.⁶⁴

El Índice I / T tiene la mejor sensibilidad de cualquiera de los índices de neutrófilos. Sin embargo, con recuentos manuales, hay grandes diferencias interlectores en la identificación de neutrófilos bandas.⁶⁵ La relación I / T es $< 0,22$ en el 96% de los prematuros sanos nacidos a < 32 semanas de edad gestacional.⁶⁶ A diferencia del recuento absoluto de neutrófilos y del recuento absoluto de leucocitos en banda (inmaduros) , los valores máximos normales de la relación I / T se producen al nacer (0,16) y disminuyen con el aumento de la edad postnatal a un valor mínimo de 0.12.⁵⁸

En neonatos a término sanos, el percentil 90 para la relación I / T es 0.27.⁵⁹ Una sola determinación de la relación I / T tiene un pobre valor predictivo positivo (aproximadamente 25%) pero un muy alto valor predictivo negativo (99%).⁶⁶ La relación I / T puede estar elevada en 25% a 50% de los neonatos no infectados.⁶⁷

El agotamiento de las reservas de la médula ósea se traducirá en bajos recuentos de leucocitos en banda (neutrófilos inmaduros) y causa índices I/T falsamente bajos. El momento del recuento de leucocitos es crítico.⁶⁸ Los recuentos obtenidos 6 a 12 horas después del nacimiento es más probable que sean anormales que los recuentos obtenidos al nacer, debido a que las alteraciones en los números (e índices) de neutrófilos maduros e inmaduros requieren una respuesta inflamatoria establecida. Por lo tanto, una vez que se toma la decisión de iniciar terapia antimicrobiana poco después del nacimiento, vale la pena esperar 6 a 12 horas antes de solicitar un recuento de leucocitos y recuento diferencial.^{68,69}

Recuentos de plaquetas

A pesar de la frecuencia de recuento bajo de plaquetas en los niños infectados, es un indicador no específico, no sensible y tardío de sepsis.^{70, 71} Por otra parte, los recuentos de plaquetas no son útiles para seguir la respuesta clínica a los agentes antimicrobianos, ya que a menudo permanecen disminuídos durante días ó semanas después de un episodio de sepsis.

Reactantes de fase aguda

Una amplia variedad de reactantes de fase aguda han sido evaluados en recién nacidos con sospecha de sepsis bacteriana. Sin embargo, sólo la proteína C reactiva (PCR) y las concentraciones de procalcitonina se han investigado en estudios suficientemente grandes.^{72,73} La concentración de PCR aumenta dentro de 6 a 8 horas de un episodio infeccioso en recién nacidos y alcanza su peak a las 24 horas.^{74,75} La sensibilidad de una determinación de PCR es baja al nacer, debido a que requiere una respuesta inflamatoria (con liberación de interleuquina-6) para aumentar las concentraciones de PCR.⁷⁶

La sensibilidad mejora dramáticamente si la primera determinación se hace 6 a 12 horas después del nacimiento. Benitz y cols han demostrado que excluyendo un valor al nacer, 2 determinaciones de PCR normales (8-24 horas después del

nacimiento y 24 horas más tarde) tienen un valor predictivo negativo del 99,7% y un odd ratio negativo de 0,15 para sepsis neonatal probada.⁷⁶ Si las determinaciones de PCR permanecen persistentemente normales, es una fuerte evidencia de que la sepsis bacteriana es poco probable, y los agentes antimicrobianos se puede suspender de forma segura. Los datos son insuficientes para recomendar seguimiento de concentraciones seriadas de PCR para determinar la duración de terapia antimicrobiana en un neonato con un valor elevado ($\geq 1,0$ mg / dl).

Las concentraciones de procalcitonina aumentan a las 2 horas de un episodio infeccioso, con peak a las 12 horas y se normalizan en 2 a 3 días en voluntarios adultos sanos.⁷⁷ Un aumento fisiológico de la concentración de procalcitonina se produce en las primeras 24 horas después del nacimiento, y un aumento en las concentraciones séricas puede ocurrir con condiciones no infecciosas (por ejemplo, síndrome de distress respiratorio) .⁷⁸ La concentración de procalcitonina tiene una sensibilidad ligeramente mejor que la concentración de PCR, pero es menos específica.⁷³ Chiesa y cols han publicado valores normales para las concentraciones de procalcitonina en neonatos de término y pretérmino.⁷⁹ Hay evidencia por estudios realizados en poblaciones adultas, la mayoría de los cuales se centran en pacientes con sepsis en la UCI, que las reducciones significativas en el uso de agentes antimicrobianos se puede lograr en pacientes cuyo tratamiento es guiado por concentración de procalcitonina.⁸⁰

Paneles de screening de sepsis

Los sistemas de score ó puntuación hematológicos que utilizan múltiples valores de laboratorio (por ejemplo, recuento de leucocitos, fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas) han sido recomendados como métodos diagnósticos útiles. No importa qué combinación de tests se utiliza, el valor predictivo positivo de los sistemas de puntuación es pobre a menos que el score sea muy alto. Rodwell y cols describieron un sistema de score ó puntuación en el cual se le asignó un score de 1 a 1 de 7 hallazgos, incluyendo anormalidades en el recuento de leucocitos, recuento total de neutrófilos, recuento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) inmaduros aumentados, aumento de I / T, relación inmaduros a maduros $> 0,3$, recuento de plaquetas $\leq 150.000 / \text{mm}^3$ cambios degenerativos pronunciados (ej; granulaciones

tóxicas) en PMNs.⁸¹ En este estudio, dos tercios de los recién nacidos prematuros y el 90% de los recién nacidos a término con un score hematológico ≥ 3 no tenían sepsis probada.⁸¹ Por otra parte, se ha demostrado que las puntuaciones obtenidas en las primeras horas después del nacimiento, tienen pobre sensibilidad y menor valor predictivo negativo que las puntuaciones obtenidas a las 24 horas de vida.⁶⁷

Los paneles de screening de sepsis comúnmente incluyen los índices de los neutrófilos y los reactantes de fase aguda (por lo general la concentración de PCR). El valor predictivo positivo del screening de sepsis en recién nacidos es bajo (< 30%), sin embargo, el valor predictivo negativo ha sido alto (> 99%) en pequeños estudios clínicos.²² Los tests de screening de sepsis pueden ser de valor para decidir cuales neonatos de "alto riesgo " de aspecto sano, no necesitan agentes antimicrobianos ó si la terapia se puede interrumpir de forma segura.

Tratamiento de niños con sospecha de sepsis de inicio precoz

En Estados Unidos, los patógenos más comunes responsables de la sepsis neonatal de inicio precoz son EGB (estreptococo grupo B) y Escherichia coli.¹⁷ Una combinación de ampicilina y un aminoglucósido (por lo general gentamicina) se usa generalmente como tratamiento inicial, y esta combinación de agentes antimicrobianos también tiene actividad sinérgica contra EGB y Listeria monocytogenes.^{82, 83}

Las cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo, cefotaxima) representan una alternativa razonable a un aminoglucósido. Sin embargo, varios estudios han reportado rápido desarrollo de resistencia cuando la cefotaxima ha sido usada rutinariamente para el tratamiento de la sepsis neonatal de inicio precoz,⁸⁴ y el uso extenso / prolongado de cefalosporinas de tercera generación es un factor de riesgo para candidiasis invasiva.⁸⁵ Debido a su excelente penetración en el LCR, el uso empírico o terapéutico de cefotaxima debe ser restringido para su uso en niños con meningitis atribuible a microorganismos gram-negativos.⁸⁶ La Ceftriaxona está contraindicada en neonatos debido a que se une altamente a proteínas y puede desplazar a la bilirrubina, lo que lleva a un riesgo de kernicterus.

Bacteremia sin foco de infección identificable se trata generalmente por 10 días.⁸⁷ La meningitis sin complicaciones atribuible a EGB se trata por un mínimo de 14 días.⁸⁸

Otras infecciones focales secundarias a EGB (por ejemplo, cerebritis, osteomielitis, endocarditis) se tratan por períodos más largos⁸⁸ La meningitis por gram - negativos se trata por un mínimo de 21 días ó 14 días después de obtener un cultivo negativo, de ambas posibilidades, la que sea más larga.⁸⁸ El tratamiento de la meningitis por gram - negativos debe incluir cefotaxima y un aminoglucósido hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad se conozcan.^{87, 88}

La duración de la terapia antimicrobiana en niños con hemocultivos negativos es controvertida. Muchas mujeres reciben agentes antimicrobianos durante el trabajo de parto como profilaxis para prevenir las infecciones por EGB de inicio precoz ó para manejo de sospecha de infección intra-amniótica ó rotura prematura de membranas. En esos casos, los hemocultivos postnatales pueden ser estériles (falsos negativos). Cuando se considera la duración del tratamiento en niños con hemocultivos negativos, la decisión debe incluir la consideración de la evolución clínica, así como los riesgos asociados con cursos más largos de agentes antimicrobianos. En un estudio retrospectivo realizado por Cordero y Ayers, la duración promedio del tratamiento en 695 niños (< 1.000 g) con hemocultivos negativos fue de 5 ± 3 días.⁸⁹ Cotten y cols han sugerido una asociación entre administración prolongada de agentes antimicrobianos (> 5 días) en recién nacidos con sospecha de sepsis de inicio precoz (y hemocultivos negativos) con muerte y enterocolitis necrotizante.⁹⁰ Dos estudios recientes también apoyan esta asociación.^{91,92}

Estrategias de prevención para sepsis de inicio precoz

La única intervención demostrada que disminuye la incidencia de sepsis neonatal de inicio precoz es el tratamiento materno con antibióticos intravenosos intraparto para la prevención de las infecciones por EGB (estreptococo grupo B).⁹³

La profilaxis adecuada se define como penicilina (el fármaco preferido) , ampicilina ó cefazolina dada ≥ 4 horas antes del parto. La eritromicina ya no se recomienda para profilaxis debido a las altas tasas de resistencia. En las parturientas que tienen una alergia no grave a penicilina, la cefazolina es el fármaco de elección. Para parturientas con antecedentes de alergia grave a penicilina (anafilaxia, angioedema, compromiso respiratoria ó urticaria), la clindamicina es un agente alternativo

aceptable, pero sólo si el aislado de la muestra rectovaginal de screening EGB de la mujer ha sido testeada y documentado como susceptible a este antibiótico.

Si la susceptibilidad clindamicina es desconocida ó el EGB aislado es resistente a la clindamicina, la vancomicina es un agente alternativo para la profilaxis. Sin embargo, no se ha evaluado la eficacia de la clindamicina ni de la vancomicina en la prevención de sepsis por EGB de inicio precoz en recién nacidos. Los agentes antimicrobianos intraparto se indican para las siguientes situaciones⁹³ :

1. Cultivos positivos ó test molecular al ingreso positivos para EGB (excepto para mujeres que tienen parto por cesárea sin trabajo de parto ó ruptura de membranas).
2. Status de colonización materna desconocido con gestación < 37 semanas, ruptura de membranas > 18 horas ó temperatura > 38° C.
3. Bacteriuria por EGB durante el embarazo actual
4. Hijo anterior con enfermedad invasiva por EGB

Las Guías de manejo para recién nacido han sido publicadas ⁹³ y están disponibles en línea : <http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html>

Desafíos clínicos

Desafío 1: Identificación de recién nacidos con signos clínicos de sepsis con una "alta probabilidad" de sepsis de inicio precoz que requieren antibióticos pronto después del nacimiento

La mayoría de los neonatos con sepsis de inicio precoz muestran signos anormales en las primeras 24 horas de vida. Aproximadamente 1% de los neonatos parecen sanos al nacer y luego desarrollan signos de infección después de período variable de tiempo.²¹ Cada niño críticamente enfermo debe ser evaluado y recibir terapia antimicrobiana de amplio espectro empírica después de los cultivos, aun cuando no existan factores de riesgo evidentes para sepsis. La mayor dificultad que enfrentan los clínicos es la de distinguir recién nacidos con signos precoces de sepsis de neonatos con condiciones no infecciosas con hallazgos relativamente leves (por ejemplo, taquipnea con o sin requerimiento de oxígeno). En esta situación, los datos son insuficientes para guiar el manejo.

En los neonatos más maduros sin factores de riesgo para infección, que mejoran clínicamente durante las primeras 6 horas de vida (por ejemplo, necesidad de oxígeno en disminución y resolución del distress respiratorio), es razonable suspender la terapia antimicrobiana y vigilar estrechamente a los recién nacidos. La ventana de horas no debe considerarse absoluta, sin embargo, la mayoría de los niños sin infección demuestran alguna mejoría en ese período de tiempo. Cualquier empeoramiento de la condición del niño debe incitar a iniciar prontamente agentes antimicrobianos después de que los cultivos hayan sido obtenidos.

Desafío 2: Identificación de neonatos de aspecto sano con una "alta probabilidad" de sepsis de inicio precoz que requieren agentes antimicrobianos pronto después del nacimiento.

Esta categoría incluye neonatos con 1 de los factores de riesgo para sepsis señalados anteriormente (colonización con EGB, rotura prolongada de membranas > 18 horas, o corioamnionitis materna). El EGB no es un factor de riesgo si la madre ha recibido terapia adecuada intraparto (penicilina, ampicilina, cefazolina por al menos 4 horas antes del parto) o si tiene un parto por cesárea con membranas intactas, en ausencia de trabajo de parto.⁹³

El riesgo de infección en el recién nacido varía considerablemente con el factor de riesgo presente. El mayor riesgo de sepsis de inicio precoz se presenta en neonatos nacidos de mujeres con corioamnionitis que también están colonizadas con EGB y no reciben agentes antimicrobianos intra parto. La sepsis de inicio precoz se produce en niños que parecen sanos al nacer.²¹

Por lo tanto, algunos médicos utilizan los tests diagnósticos con un alto valor predictivo negativo, como seguridad de que la infección no está presente (lo que les permite discontinuar los agentes antimicrobianos).

La decisión de si tratar a un neonato de alto riesgo depende de los factores de riesgo presentes, la frecuencia de las observaciones y de la edad gestacional. El umbral para iniciar el tratamiento antimicrobiano por lo general disminuye con el aumento del número de factores de riesgo de infección y los mayores grados de prematuridad.

Algoritmos sugeridos para el manejo de neonatos de aspecto sano, de alto riesgo, se muestran en las figuras 1, 2, y 3.

Hemocultivos de screening no han demostrado ser de valor.²¹

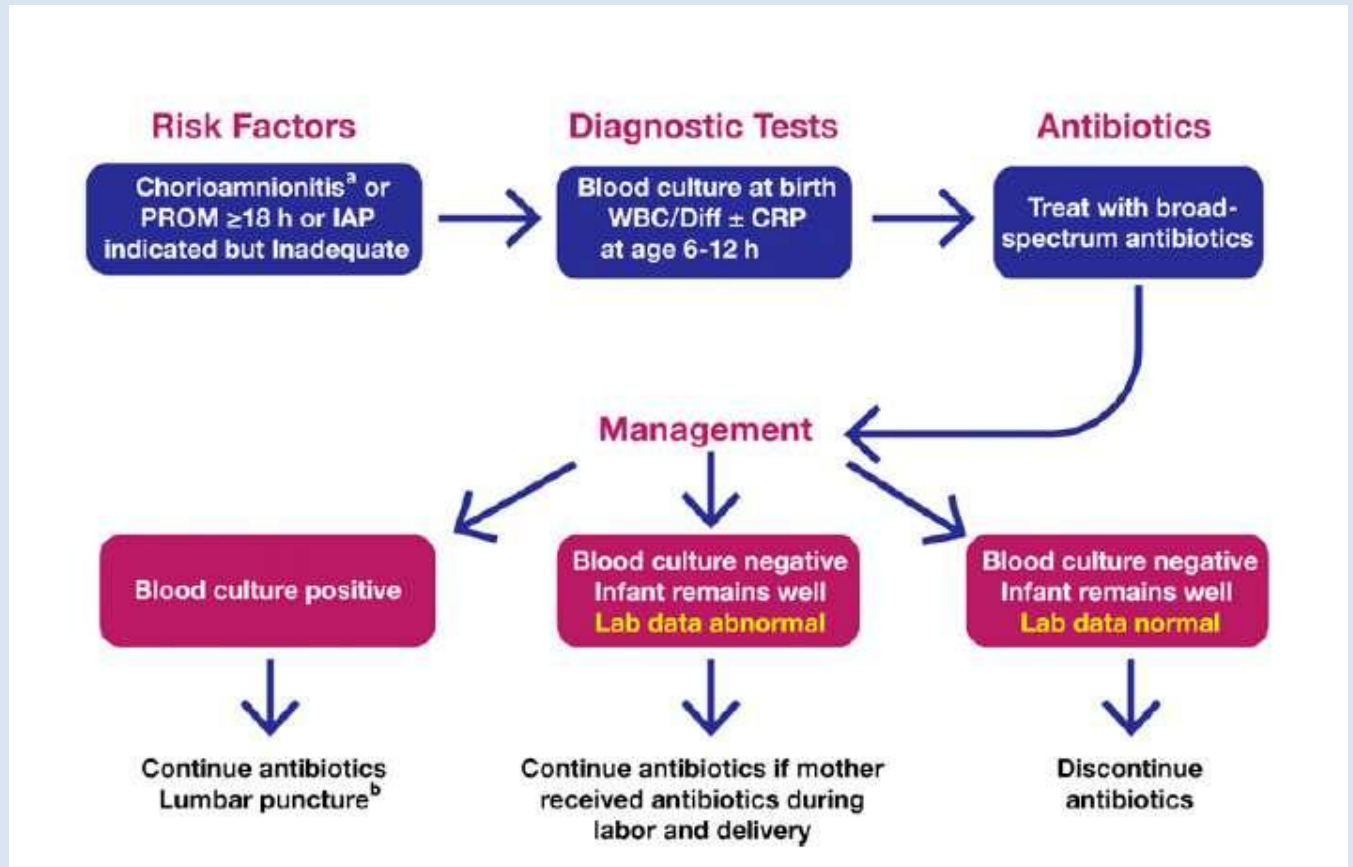


Figura 1.- Evaluación de neonatos asintomáticos < 37 semanas de gestación con factores de riesgo para sepsis.

^a El diagnóstico de corioamnionitis es problemático y tiene importantes implicaciones para el manejo del recién nacido. Por lo tanto, los pediatras deben comunicarse con sus colegas obstetras cada vez que el diagnóstico se hace.

^bPunción lumbar está indicada en cualquier niño con un hemocultivo positivo ó en los que la sepsis se sospecha altamente, sobre la base de signos clínicos, respuesta al tratamiento y resultados de laboratorio.

IAP, profilaxis antimicrobiana intraparto; WBC, glóbulos blancos, Diff , recuento diferencial de leucocitos

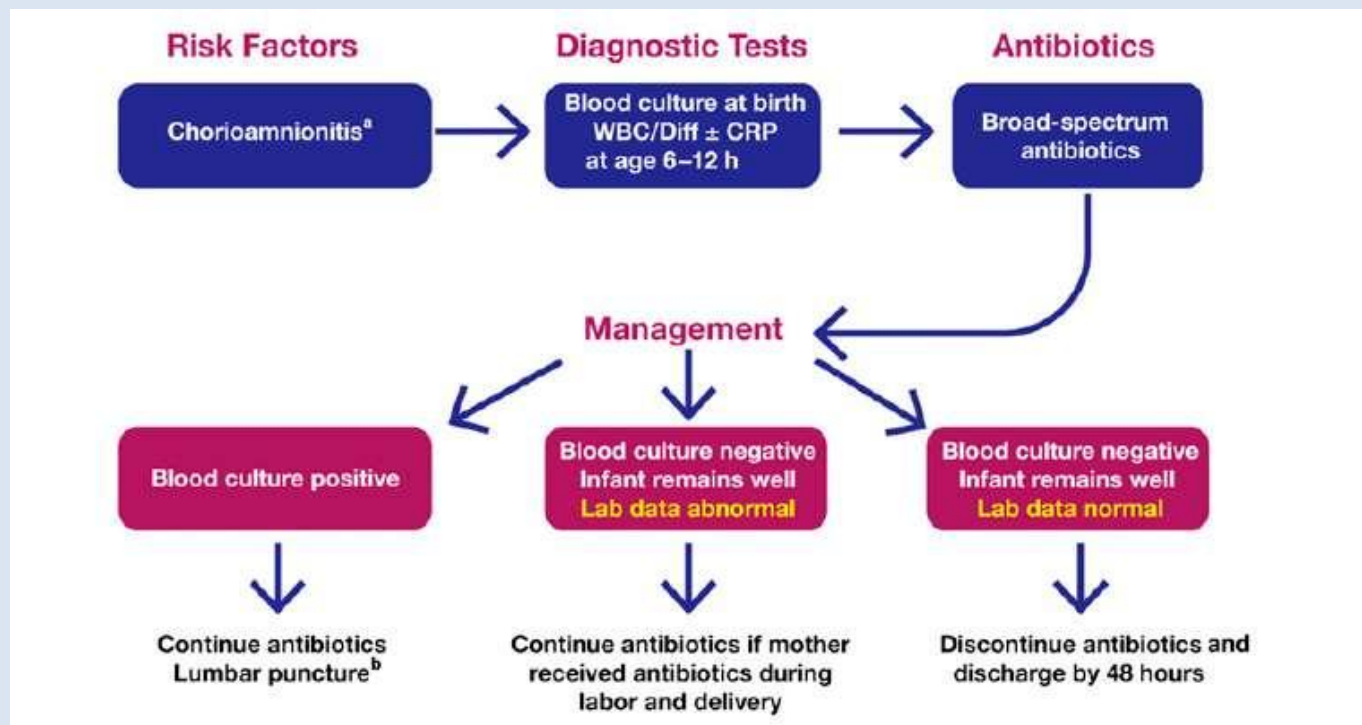


Figura 2.- Evaluación de neonatos asintomáticos \geq 37 semanas de gestación con factores de riesgo para sepsis.

^a El diagnóstico de corioamnionitis es problemático y tiene importantes implicaciones para el manejo del recién nacido. Por lo tanto, los pediatras deben comunicarse con sus colegas obstetras cada vez que el diagnóstico se hace.

^bPunción lumbar está indicada en cualquier niño con un hemocultivo positivo ó en los que la sepsis se sospecha altamente, sobre la base de signos clínicos, respuesta al tratamiento y resultados de laboratorio.

WBC, leucocitos; Diff, recuento diferencial de leucocitos

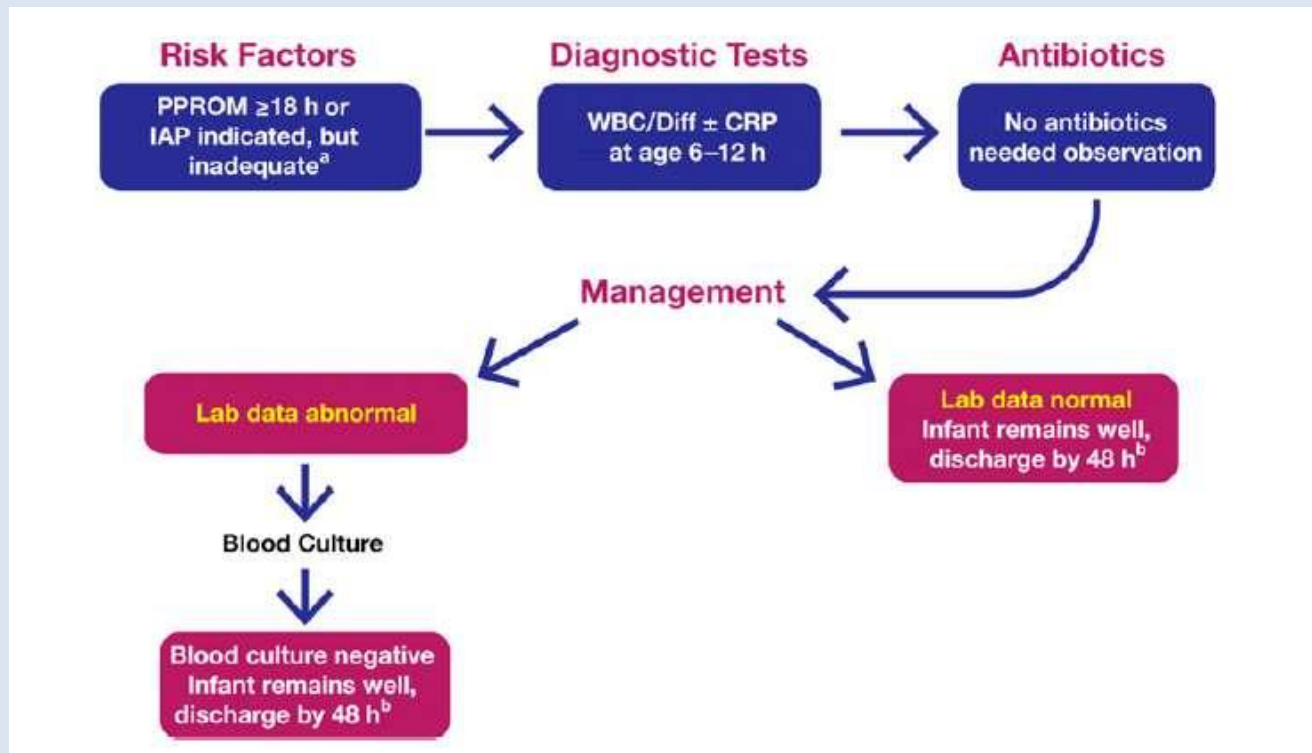


Figura 3.- Evaluación de neonatos asintomáticos ≥ 37 semanas de gestación con factores de riesgo para sepsis (sin corioamnionitis).

^a Tratamiento inadecuado: definido como uso de un antibiótico distinto a penicilina, ampicilina ó cefazolina ó si la duración de los antibióticos antes del parto fue < 4 h.

^b Alta a las 24 h es aceptable si otros criterios de alta se han cumplido, el acceso a la atención médica es de fácil acceso, y una persona que es capaz de cumplir plenamente con las instrucciones para la observación en domicilio estará presente. Si alguna de estas condiciones no se cumple, el niño debe ser observado en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que los criterios de descarga se logren.

IAP, profilaxis antimicrobiana intraparto; WBC, leucocitos, Diff , recuento diferencial de leucocitos en sangre

Conclusiones

El diagnóstico y manejo de recién nacidos con sospecha de sepsis de inicio precoz se basan en principios científicos modificados por el "arte y la experiencia" del profesional. Los siguientes son conceptos bien establecidos en relación a sepsis neonatal :

1. La sepsis neonatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

2. Los tests diagnósticos para sepsis de inicio precoz (que no sean hemocultivos ó cultivos de líquido cefalorraquídeo) son útiles para identificar a los neonatos con una baja probabilidad de sepsis, pero no en la identificación de los niños con probable infección.
3. Un mililitro de sangre tomado antes de iniciar la terapia antimicrobiana es necesario para detectar adecuadamente bacteremia si se usa un frasco de hemocultivo pediátrico.
4. Los cultivos de zonas corporales superficiales, aspirados gástricos y urocultivo no tienen ningún valor en el diagnóstico de sepsis de inicio precoz.
5. La punción lumbar no es necesaria en todos los recién nacidos con sospecha de sepsis (sobre todo en aquellos de aspecto sanos), pero debe realizarse en niños con signos de sepsis, que pueden someterse en forma segura al procedimiento, en niños con un hemocultivo positivo, en niños que probablemente sean bacterémicos (sobre la base de datos de laboratorio) y en niños que no responden a la terapia antimicrobiana de la manera esperada.
6. El tratamiento óptimo de niños con sospecha de sepsis de inicio precoz son los antibióticos de amplio espectro (ampicilina y un aminoglucósido). Una vez que el patógeno se identifica, la terapia antimicrobiana debe reducirse ó acotarse (a menos que se requiera sinergismo).
7. La terapia antimicrobiana se debe interrumpir a las 48 horas en situaciones clínicas en las que la probabilidad de sepsis es baja.

Fin
