

Protocolo diagnóstico de infección

M. García-del Río, G. Lastra, A. Medina, T. Sánchez-Tamayo

Servicio de Neonatología. Hospitales Materno-Infantil y Clínico Universitario.
Cátedra de Pediatría. Málaga

El diagnóstico de infección en el recién nacido (RN) debe hacerse lo más precoz posible para iniciar la terapéutica de forma inmediata y mejorar, de esa forma, el pronóstico.

Para efectuar el diagnóstico de infección debemos valorar los siguientes aspectos:

1. Factores de riesgo. 2. Clínica 3. Exámenes bacteriológicos y 4. Exámenes bioquímicos y biológicos.

1. FACTORES DE RIESGO (tabla I)

Se han identificado múltiples factores de riesgo (FR) para la infección neonatal^{1,2}.

1.1. FR de sepsis de transmisión vertical:

- 1.1.1. La prematuridad es el FR aislado más significativo que se correlaciona con la sepsis neonatal.

- 1.1.2. La rotura patológica de las membranas ovulares, tanto la rotura prematura (antes de 37 semanas de gestación) como la rotura prolongada (unos consideran riesgo de infección más de 12 horas, algunos más de 18 horas y otros más de 24 horas, se asocian a un aumento de sepsis).

- 1.1.3. Signos de corioamnionitis como: fiebre materna, leucorrea maloliente.

- 1.1.4. Líquido amniótico maloliente.

- 1.1.5. Reanimación en paritorio en RN por hipoxia fetal y/o depresión al nacimiento.

- 1.1.6. Infección urinaria materna, sobre todo en el tercer trimestre, no tratada o incorrectamente tratada.

Tabla I. Factores de riesgo para la infección neonatal

SEPSIS VERTICAL	SEPSIS NOSOCOMIAL
- Prematuridad	- RN Muy Bajo Peso
- Rotura prematura de membranas	- Catéteres intravasculares
- Rotura prolongada de membranas	- Otros artefactos (tubo endotraqueal, sondajes, etc)
- Signos de corioamnionitis	- Nutrición parenteral
- Líquido amniótico maloliente	- Antibioterapia previa
- Hipoxia fetal/ depresión al nacimiento	- Cirugía
- Infección urinaria materna sin tratamiento o con tratamiento incorrecto	
- Gérmenes patógenos en el canal del parto (especialmente estreptococo agalactiae)	

1.1.7. Presencia en el canal del parto de gérmenes patógenos para el feto-RN, en especial el *Streptococcus Agalactiae* (EGB).

1.1. FR de sepsis de transmisión horizontal (nosocomial):

1.2.1. RN de muy bajo peso (RNMBP), justificado por los defectos inmunitarios y el elevado tiempo de hospitalización que habitualmente necesitan.

1.2.2. Los catéteres intravasculares son un FR importante de sepsis, que se ve 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 RN estará parcialmente colonizado al 5º día de vida aproximadamente; a partir del 7º día la colonización es generalizada.

* Tiempo de permanencia del catéter.

* Condiciones de la técnica para la inserción del catéter: es obvio que la dificultad en la canalización o la carencia de asepsia aumentan la posibilidad de infección.

1.2.3. La presencia de tubos endotraqueales, válvulas de derivación, sondajes son importantes FR de sepsis.

1.2.4. La 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.

1.2.5. Antibióticos previos. El uso y abuso de antibióticos de amplio espectro

pueden favorecer la proliferación de gérmenes, así como seleccionar cepas resistentes.

1.2.6. La infección grave previa, algunos fármacos (corticoides, etc.), exanguinotransfusión, tiempo de estancia hospitalaria, actos quirúrgicos, etc., son factores evidentes y demostrados de riesgo de infección nosocomial.

2. CLÍNICA

El diagnóstico inicial de sepsis es clínico, de ahí que haya que efectuar un examen físico muy detallado del RN en busca de cualquier signo o síntoma, sabiendo que las manifestaciones clínicas suelen ser inaparentes, inespecíficas, más o menos sutiles y, a veces, de aparición tardía; otras, las menos, el inicio de la clínica es fulminante, con shock séptico, sin que exista tiempo a realizar el diagnóstico. Este es el motivo del esfuerzo por encontrar parámetros clínicos y bioquímicos que permitan un diagnóstico precoz^{4,5,6}.

El distress respiratorio es el signo más común y su presentación clínica puede variar desde pausas de apnea a un grave síndrome respiratorio que requiera apoyo ventilatorio; signos cardiocirculatorios⁴ (bradicardia con deterioro del estado general, taquicardia, hipotensión...), neurológicos (irritabilidad, hipotonía, tremor/convulsiones...), digestivos (rechazo del alimento, mala tolerancia digestiva, distensión abdominal, deposiciones sanguinolentas...), cutáneos (coloración pálido-grisácea, petequias, ictericia precoz...), así como la mala regulación de la temperatura (es más frecuente la hipotermia en el prematuro y la hipertermia en el nacido a término), suelen estar presentes en las infecciones neonatales.

Debido a la pluralidad de signos y síntomas, habitualmente inespecíficos, que puede tener el RN infectado, habrá que incluir la infección en el diagnóstico diferencial de casi la totalidad de la patología neonatal y utilizar parámetros bioquímicos que orienten hacia la presencia o no de infección⁷.

3. EXÁMENES BACTERIOLÓGICOS (tabla II)

La prueba de infección bacteriana viene dada por el aislamiento del germen causante de dicha infección y esto se realiza mediante cultivos procedentes de los distintos fluidos corporales.

3.1. Hemocultivo. Considerado “patrón de oro” para el diagnóstico. Está probado que un tanto por ciento elevado de sepsis bacteriana tienen el hemocultivo negativo, bien por terapéutica materna previa con antibióticos, bien por defectos en la recogida de la muestra ...

Conviene extraer un mínimo de 0.5 ml. de sangre por frasco. Con dos frascos se aumenta el rendimiento de los cultivos positivos y se disminuye el riesgo de interpretaciones erróneas por contaminación. La sensibilidad de los hemocultivos es del 80 % y la especificidad, del 96-100 % .

3.2. Examen y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR). A los RN con sospecha de sepsis se les debe efectuar punción lumbar (PL), pues no todos los que tienen participación meníngea presentan signos y síntomas de meningitis. Además, algunos RN con cultivo positivo del LCR pueden tener un hemocultivo negativo. El retraso, por tanto, en hacer PL solo estaría justificado por una inestabilidad cardiocir-

Tabla II. Exámenes bacteriológicos

- Hemocultivo
- Examen y cultivo de líquido cefalorraquídeo
- Identificación de antígenos bacterianos
- Urocultivo
- Cultivos periféricos
- Cultivo de aspirado traqueal
- Cultivos en la madre

culatoria o respiratoria, o bien por alteraciones de la coagulación.

Algunos autores indican que no hay que efectuar PL en neonatos asintomáticos. Están de acuerdo en que casi la tercera parte de los RN con sepsis bacteriana van a cursar con meningitis, pero aseguran que siempre que existe ésta habrá sintomatología.

Así pues, la decisión del estudio del LCR deberá individualizarse. Se considerará cuidadosamente la PL en todo RN que esté siendo estudiado por una infección bacteriana y, sobre todo, si va a recibir tratamiento antibiótico.

3.3. Identificación de antígenos bacterianos. Aglutinación de partículas de látex, que se puede realizar en suero, LCR, orina... Los mejores resultados se obtienen en orina, fundamentalmente para la detección de antígenos EGB.

Esta prueba puede servir de complemento importante a otras pruebas diagnósticas, sobre todo, si se ha efectuado tratamiento antibiótico prenatal materno.

La prueba en orina es muy sensible, pero tiene baja especificidad. La presencia de falsos positivos se relaciona con la posibilidad de colonización por EGB⁸.

- 3.4. Urocultivo. Útil en las sepsis de aparición tardía y muy poco útil en las precoces, ya que el desarrollo bacteriano de la orina es extremadamente raro antes de las 72 horas. Cuando existe una infección bacteriana en orina antes de esta fecha, hay que sospechar una metástasis de la bacteriemia. El riesgo de contaminación de la muestra es menor si se obtiene por punción suprapúbica o por sondaje vesical⁸.
- 3.5. Cultivos periféricos. Los cultivos umbilicales, de oídos, faringe, piel, recto... sólo tienen valor en las sepsis verticales si son negativos, ya que su positividad sólo indica colonización bacteriana. Donde tienen algún valor es cuando la madre ha sido tratada prenatalmente con antibióticos, ya que al poder negativizarse el hemocultivo del RN, los gérmenes aislados pueden orientar hacia la etiología de la infección. Estos cultivos tienen más interés en las sepsis nosocomiales, pues la colonización del RN puede orientar hacia el germen responsable de la sepsis y a su sensibilidad antibiótica.
- 3.6. Cultivo de aspirado traqueal. En los RN intubados se recomienda efectuarlo en las primeras 4 horas tras intubación, o bien en cualquier momento cuando se sospecha el desarrollo de una sobreinfección pulmonar. Un resultado positivo no implicará un diagnóstico etiológico de certeza ya que sólo indica colonización de la vía aérea; a pesar de ello puede orientar a la elección de la antibioterapia cuando se considere necesaria. El recuento de leucocitos en el aspirado traqueal puede ser utilizado como signo indirecto de infección⁹.
- 3.7. Cultivos en la madre (vaginal, rectal, de placenta, de líquido amniótico y

orina). Es aconsejable realizarlos cuando se sospecha una sepsis de transmisión vertical en el neonato.

4. EXÁMENES BIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS (tabla III)

Las dificultades para identificar al RN séptico han dado lugar a que se valoren muchas pruebas coadyuvantes que puedan indicar infección, pero que no identifican el microorganismo causal. Los indicadores evaluados hasta ahora para el diagnóstico de sepsis están lejos de ser los ideales (rápido, con alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo), por lo que se investigan nuevos marcadores y mientras tanto se efectúa la valoración conjunta de varias pruebas con el fin de aumentar la sensibilidad y el valor predictivo negativo^{10,11}.

- 4.1. Recuento y fórmula leucocitaria. Durante la época neonatal los límites del recuento leucocitario normal son muy amplios, pero de todas formas, y durante los primeros días de la vida, la leucocitosis superior a 30.000 leucocitos/mm³ o leucopenia inferior a 5.000 leucocitos/mm³, la neutrofilia superior a 15.000 neutrófilos/mm³ o neutropenia inferior a 5.000 neutrófilos/mm³ en las primeras horas de vida y luego inferior a 1.500 neutrófilos/mm³, así como

Tabla III. Exámenes biológicos y bioquímicos

- Recuento y fórmula leucocitaria
- Recuento plaquetario
- Velocidad de sedimentación globular
- Proteína C reactiva
- Otras pruebas

la relación neutrófilos inmaduros/ neutrófilos totales superior a 0.2 en las primeras 48-72 horas de vida y luego superior a 0.12, proporcionan datos válidos para el diagnóstico de sepsis bacteriana neonatal.

Sin embargo, estos parámetros leucocitarios se pueden alterar de forma importante en muchas situaciones de estrés (neumotórax, parto difícil, convulsiones, toxemia materna...) y pueden simular una respuesta infecciosa.

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

4.2. Recuento plaquetario. La trombocitopenia es habitualmente un signo tardío y poco sensible, aunque una cifra menor de $100.000/\text{mm}^3$ posee una buena especificidad. El distrés respiratorio, la asfixia y la coagulación intravascular diseminada son algunas patologías en las que puede estar presente la trombocitopenia sin existir infección.

4.3. Velocidad de sedimentación globular. Se puede utilizar como diagnóstico de infección, pero tiene poca sensibilidad.

4.4. Proteína C Reactiva (PCR). Es un reactante de fase aguda, rápido y que se eleva ante un estímulo infeccioso o inflamatorio muy por encima de su rango normal. Está demostrada su utilidad como marcador de sepsis bacteriana neonatal.

Los valores normales varían según el laboratorio y la edad del RN, pero en general se da como cifra normal hasta 1.5 mg/dl. Puede no elevarse en las fases iniciales de la infección, de ahí la conveniencia de su determi-

nación seriada en las primeras 24-48 horas del supuesto proceso infeccioso¹².

La asfixia y la aspiración de meconio pueden dar concentraciones altas de PCR.

Valorada conjuntamente con otras pruebas (relación inmaduros / totales, neutropenia...) posee una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, y el descenso o normalización de los valores de PCR puede ser un buen predictor de la eficacia del tratamiento antibiótico.

4.5. Otras pruebas: orosomucoide, fibrinógeno, alfa 1-antitripsina, fibronectina, haptoglobina, elastasa leucocitaria, prealbúmina, IgM..., han sido estudiadas con más o menos eficacia diagnóstica.

En el futuro es posible que se disponga, de forma generalizada, de marcadores infecciosos muy precoces que mejorarán de forma evidente el diagnóstico de sepsis bacteriana neonatal, como la procalcitonina (marcador muy precoz y específico), interleuquinas^{13,14}, factor de necrosis tumoral, moléculas solubles de adhesión intercelular, etc. Mientras tanto, el recuento y fórmula leucocitaria, la relación inmaduros / totales y los niveles de PCR, por su disponibilidad, rapidez y sensibilidad, son las pruebas más usadas.

5. DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS (según "Grupo de Hospitales Castrillo"¹⁵) (tabla IV)

5.1. Sepsis vertical confirmada:

- * RN menor de 72 horas de vida, con clínica y biología de sepsis y hemocultivo positivo.
- * En RN mayores de 72 horas de vida se necesita para el diagnóstico: factores de riesgo de transmisión vertical, clí-

**Tabla IV. Diagnósticos definitivos
(Según Grupo de Hospitales Castrillo)**

- Sepsis vertical confirmada
- Sepsis vertical clínica
- Bacteriemia vertical
- Sepsis nosocomial confirmada
- Bacteriemia nosocomial

nica y biología de sepsis, hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical y ausencia de datos sugerentes de infección nosocomial.

5.2. Sepsis vertical clínica:

* RN menor de 72 horas de vida, con existencia de factores de riesgo de transmisión vertical, administración de antibióticos intraparto (no excluyente), clínica y biología de sepsis y hemocultivo negativo.

5.3. Bacteriemia vertical:

* RN menor de 72 horas de vida, factores de riesgo de transmisión vertical, no clínica ni biología de sepsis y hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical.

5.4. Sepsis nosocomial confirmada:

* RN mayor de 72 horas de vida y menor de 28 días, con clínica 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 horizontal, clínica y biología de sepsis, hemocultivo positivo a germen típico de transmisión horizontal, ambiente epidémico y ausencia de factores de riesgo de transmisión vertical.

5.5. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En Remington and Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. W.B: Saunders Company. Philadelphia 2001. Pag: 943-98.
2. Sessions Cole F. Bacterial infections of the newborn. En Taesch-Ballard. Avery's diseases of the newborn. 7th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1998. Pag 490.
3. Graham PL 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25 (2):113-7.
4. Griffin MP, Lake DE, Moorman JR. Heart rate characteristics and laboratory tests in neonatal sepsis. *Pediatrics.* 2005 Apr;115(4):1070-2.
5. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med.* 2003;31(1):60-8.
6. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med.* 2003;31(1):60-8.
7. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict anti-

- biotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001 Sep;90(9):1025-32.
8. Vein N. Protocolo diagnóstico de infección (comentarios). En: *De guardia en Neonatología*, 1ª ed. Barcelona 2003. Pág 241-4.
 9. Golombek S. Protocolo diagnóstico de infección (comentarios). En: *De guardia en Neonatología*, 1ª ed. Barcelona 2003. Pág 241-4.
 10. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med.* 2003;31(1):60-8.
 11. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Nov; 16 Suppl 2: 13-6.
 12. Nuntnarumit P, Pinkaew O, Kitiwanwanich S. Predictive values of serial C-reactive protein in neonatal sepsis. *J Med Assoc Thai.* 2002 Nov;85 Suppl 4:S1151-8.
 13. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F5, Assumma M, Pacifico LC- Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. *Clinical Chemistry* 49: 60-68, 2003; 10.1373/49.1.60
 14. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001 Sep;90(9):1025-32.
 15. López Sastre J, Fernández Colomer B. Sepsis en el Recién Nacido. *An. Esp. Pediatr. Contin* 2005; 3 (1): 18-27.