

## AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL

*C. Santana Reyes*

*Servicio de Neonatología. HUMIC. Las Palmas de Gran Canaria*

La sepsis sigue siendo en la actualidad una importante causa de morbilidad y mortalidad en el período neonatal y su identificación precoz es un reto incluso para los neonatólogos con mayor experiencia ya que los signos y síntomas pueden ser muy sutiles e inespecíficos.

La instauración precoz del tratamiento antibiótico adecuado es muy importante para mejorar la evolución y el pronóstico de esta entidad clínica. Por esta razón se hace necesario encontrar una prueba o pruebas diagnósticas con adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, que permitan identificar al neonato infectado, evitando la antibioterapia en el neonato no infectado.

La sepsis neonatal se apoya en cuatro pilares básicos: la anamnesis (para investigar los factores de riesgo infeccioso), la evaluación clínica, las pruebas complementarias y los datos bacteriológicos. La exploración clínica sigue siendo el dato más útil para establecer la sospecha de infección neonatal. Datos clínicos como la variabilidad anormal del ritmo cardíaco<sup>1</sup> o la reactividad vascular<sup>2</sup> han tomado actualidad en la valoración del neonato con sospecha de infección.

El aislamiento del germen de cualquier fluido biológico confirma definitivamente la infección pero la mayoría de las veces no es posible esperar el crecimiento del germen para iniciar el tratamiento antibiótico ya que podría ensombrecer el pronóstico de esta enfermedad, potencialmente mortal. Por ello, un gran número de test de laboratorio se han estudiado, con el objetivo de identificar precozmente al recién nacido (RN) infectado. No existe en la actualidad una sola prueba de laboratorio que, de forma aislada, haya demostrado adecuadas sensibilidad y especificidad para identificar la infección. Otro problema por solucionar es conocer cuál es el criterio adecuado para iniciar antibióticos en un RN asintomático, hijo de madre con factores de riesgo infeccioso (corioamnionitis, bolsa rota >18 horas, fiebre intraparto > 38°C)<sup>3</sup>.

El conteo leucocitario puede ser normal en la tercera parte de los RN infectados<sup>4-6</sup>. La neutropenia es el dato del recuento leucocitario que mejor predice la sepsis<sup>7,8</sup>;

no obstante, su sensibilidad no supera el 70%. El estudio de neutrófilos o el índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales presenta gran varibilidad en la utilidad diagnóstica en los distintos estudios. Su máxima utilidad se debe a su alto valor predictivo negativo<sup>9,10</sup>. La trombopenia puede estar presente en la infección pero su sensibilidad como test diagnóstico es muy baja<sup>11</sup>.

Entre los reactantes de fase aguda, los más usados han sido la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la Proteína C reactiva (PCR). La VSG es una prueba barata y fácil de realizar, que mide los eritrocitos depositados en un capilar, verticalmente colocado, en una hora. Como test en el diagnóstico de infección bacteriana neonatal, tiene baja sensibilidad aunque alta especificidad (82-97%)<sup>12,13</sup>. La PCR es, en la actualidad, una de las pruebas más usadas tanto para establecer el diagnóstico de infección como para evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico. Su valor diagnóstico aumenta con determinaciones seriadas<sup>14,15</sup>.

Otras pruebas como la determinación de los niveles de fibrinógeno, haptoglobina, fibronectina, inmunoglobulina M o el estudio de enzimas intragranulocitarios no han demostrado, como pruebas aisladas, adecuada sensibilidad para identificar al RN infectado.

La procalcitonina es una molécula precursora de la calcitonina ha sido utilizada en los últimos años como marcador de infección en RN, niños y adultos. Presenta una buena sensibilidad según unos autores<sup>16</sup> y un valor limitado según otros estudios<sup>17,18</sup>. Es importante tener en cuenta la elevación fisiológica que esta molécula experimenta en las primeras 48 horas de vida.

El estudio de marcadores de membrana linfocitarios, como el CD14 o CD11b pueden elevarse en la infección neonatal al igual que las moléculas que median la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular como la ICAM o las selectinas E y L<sup>19</sup>.

Las citocinas son pequeñas moléculas que se producen como mediadores endógenos de la respuesta inmune a la infección bacteriana. En la última década se han publicado un gran número de trabajos, que han investigado distintas citocinas. Las más estudiadas han sido las interleucinas (IL) 1- $\beta$ , IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ <sup>20,21</sup>. También se han utilizado como marcadores de infección los receptores solubles de las citocinas, que se elevan en sangre en el proceso infeccioso; el más estudiado es el receptor soluble de la IL-2 (IL-2Rs)<sup>22</sup>.

Nosotros estudiamos estas citocinas en sangre de cordón en 261 RN, 9 de los cuales desarrollaron posteriormente sepsis. Mientras que la IL-6 parece estar relacionada con patología neonatal, infecciosa o no infecciosa, la IL-8 en sangre de cordón se mostró como un buen marcador de sepsis precoz<sup>23</sup>.

El estudio de citocinas en sangre periférica ha demostrado resultados muy contradictorios en cuanto a su sensibilidad y valores predictivos en la sepsis neonatal.

Nosotros estudiamos niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  recuento leucocitario y PCR en tres grupos: neonatos con sepsis, neonatos con patología no infecciosa y

neonatos sanos<sup>24</sup>. El test que de forma aislada presentó mejor sensibilidad fue la PCR. La asociación óptima para identificar RN infectado fue PCR+IL8+IL-2Rs, con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 97,1%.

Estudios muy actuales como la determinación de DNA bacteriano por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa han dado resultados muy esperanzadores aunque aún su precio y disponibilidad no permiten su uso para despistaje de infección<sup>25</sup>.

Cuando el riesgo de un desenlace final fatal es posible en la sepsis neonatal y el peligro de la terapia antibiótica es bajo, es comprensible que la menor duda diagnóstica lleve a instaurar un tratamiento antibiótico precozmente. Como ayuda de laboratorio, el recuento leucocitario y los niveles seriados de PCR parecen ser, al menos tan útiles como los más novedosos reactantes de fase aguda o las citocinas, y mucho más baratas.

Nadie duda en iniciar antibioterapia si clínicamente se considera indicado aunque las pruebas de laboratorio sean normales y, de igual modo, un test anormal aislado tampoco justifica iniciar la terapia antibiótica. Creo importante recordar que el examen físico y la impresión clínica siguen siendo los datos más utilizados para apoyar la sospecha de infección, aún en la era del diagnóstico molecular y las más sofisticadas pruebas de laboratorio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*, 2001; 107: 97-104.
2. Martín H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*, 2001; 108 (4): p.e 61.
3. St. Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel J, Leake M, Anthony B et al. Perinatal infection after prolonged rupture of membranes: an analysis of risk and manegement. *J Pediatr* 1984; 104: 608-613.
4. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease.I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95: 89-98.
5. Gregory J, Hey E. Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. *Arch Dis Child* 1972; 47: 747-53.
6. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset Group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 242-45.

7. Benuck I, David RJ. Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. *J Pediatr* 1983; 103:961-63.
8. Zipursky A, Palko J, Milner R. The hematology of bacterial infections in premature infants: *Pediatrics* 1976; 57: 839-53.
9. Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 443-46.
10. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-41.
11. Jahnke S, Bartiromo G, Maisels MJ. The peripheral white blood cell count in the diagnosis of neonatal infection. *J Perinatol* 1985; 5:50-56.
12. Adler SM, Denton RL. The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. *J Pediatr* 1975; 86: 942-48.
13. Matesanz JL, Málaga S, Santos F. Valor diagnóstico de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 671-678.
14. Stuart J, Whicher JT. Test for detecting and monitoring the acute phase response. *Arch Dis Child* 1988; 63: 115-117.
15. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 362-66.
16. Gendrel D, Assicot M, Raymond J. Procalcitonin as marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-73.
17. Franz A, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and diferencial white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:666-71.
18. Monneret G, Labaune JM, Isaac C. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis*.1998; 27: 1559-61.
19. Austgulen R, Arntzen KJ, Haereid PE. Infections in neonates delivered at term are asociated with increased serum levels of ICAM-1 and E-selectin. *Acta Paediatr* 1997;86:274-80.
20. Edgar JDM, Wilson DC, McMillan S, Crockard AD, Halliday MI, Gardiner KR et al. Predictive value of soluble immunological mediators in neonatal infection. *Clin Science* 1994; 87: 165-71.
21. Özdemir A, Oygur N, Gültekin M, Coskun M, Yegin O. Neonatal tumor necrosis factor, Interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 response to infection. *Am J Perinatol* 1994; 11:282-85.

22. Spear ML, Stefano JL, Fawcett P, Proujansky R. Soluble interleukin-2 receptor as a predictor of neonatal sepsis. *J Pediatr* 1995; 126: 982-85.
23. Santana C, Guindeo MC, González G, García-Muñoz F, Saavedra P, Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1176-81.
24. Santana C, García-Muñoz F, Reyes D, González G, Domínguez C, Doménech E. Role of cytokines (interleukin1- $\beta$ , 6,8, tumor necrosis factor- $\alpha$  and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 221-7.
25. Shang S, Chen Z, Yu X. Detection of bacterial DNA by PCR and reverse hybridization in the 16S rRNA gene with particular reference to neonatal septicemia. *Acta Paediatr* 2001; 90(2): 179-83.