

**Infección neonatal**  
**Salvador Salcedo Abizanda**  
**Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona**

Cuando se produce la infección del feto y/o el recién nacido, el espectro clínico de la misma es variable y oscila entre lesiones localizadas (el ejemplo más conocido es la oftalmía neonatorum por gonococo) hasta formas de afectación sistémica generalizada (infecciones congénitas, septicemias bacterianas perinatales). La clínica de las infecciones neonatales es con frecuencia inespecífica y en ocasiones casi inaparente, lo que exige del médico que valora a un recién nacido enfermo que, salvo que la etiología del cuadro que afecta al neonato sea clara, sospeche siempre la posibilidad de que el mismo sea secundario a una infección. Los diferentes aspectos (clínicos, etiológicos, diagnósticos o terapéuticos) de la enfermedad infecciosa neonatal dependerán en gran parte del tipo de septicemia al que nos estemos refiriendo. Se han utilizado en la literatura médica diversos criterios de **clasificación** que hacen referencia fundamentalmente a:

1. La vía de adquisición de la infección.
2. El momento en el que se produce el contagio
3. La edad pre o postnatal en que se manifiesta la enfermedad
4. El agente etiológico de la infección.

En lo que respecta a la **vía de adquisición de la infección** se distinguen dos formas: vertical y horizontal.

- El concepto de **transmisión vertical** comprende todas aquellas infecciones que transmite la madre al feto/recién nacido durante los procesos inherentes a la maternidad (embarazo, parto y lactancia) por lo que no se deben excluir algunas infecciones que se transmiten después de haber terminado el proceso del parto (recordemos por ejemplo que la transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana durante la lactancia entra de lleno en el concepto de transmisión vertical). También debemos recordar que algunas infecciones transmitidas verticalmente pre, intra o perinatalmente pueden manifestarse clínicamente mucho más tarde de la finalización del período neonatal (28 días de vida). Recordemos a este respecto las secuelas neurosensoriales tardías de muchas infecciones prenatales (lúes, rubéola, *citomegalovirus*,...) y las formas tardías (meningitis, osteoartritis) de las infecciones perinatales provocadas por algunas de las bacterias transmitidas desde el canal del parto (estreptococo beta-hemolítico del grupo B, *Escherichia coli*,...).
- Las infecciones neonatales adquiridas por **transmisión horizontal** comprenden aquellas que el recién nacido adquiere tras el nacimiento por contagio a partir de personas u objetos de su entorno (excepto como ya hemos señalado las adquiridas de su madre durante las actividades inherentes a la maternidad: lactancia). Dentro de ellas ocupan un lugar fundamental por su frecuencia e importancia las adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización (infecciones nosocomiales).

Con relación al **momento del contagio** se dividen las infecciones neonatales en prenatales, perinatales y postnatales.

- Las **infecciones prenatales** son las que padeciéndolas la madre (clínica o subclínicamente) durante el embarazo, se transmiten al embrión o al feto por vía transplacentaria. Hemos de reconocer que la inmensa mayoría de las infecciones que afectan a la gestante afectan a los tractos respiratorio superior o gastrointestinal, se autolimitan espontáneamente o son rápidamente controladas con un tratamiento adecuado. Sin embargo en otras ocasiones (y dependiendo fundamentalmente del agente etiológico), el germen invade el torrente sanguíneo y, si la respuesta inmunológica de la madre no lo impide, puede provocar la infección embrionaria o fetal. Evidentemente todas las infecciones prenatales entran en el epígrafe de infección por transmisión vertical.

- Las **infecciones perinatales**, (algunos autores prefieren denominarlas intranatales), son las que adquieren el feto/recién nacido tras contagiarse durante el proceso del parto o poco antes del mismo. No es infrecuente (algo menos de la mitad de los casos) que concomitantemente existan algunas situaciones clínicas que, complicando el embarazo, favorecen el desarrollo de la infección fetal/neonatal (corioamnionitis materna, rotura prolongada de las membranas ovulares, infección urinaria materna). Los gérmenes responsables de estas infecciones se encuentran en el canal del parto, a donde llegan desde el recto (verdadero reservorio de las bacterias de transmisión vertical perinatal) o desde la sangre y secreciones genitales maternas (VIH, virus de la hepatitis B,...). En la mayoría de las ocasiones la presencia del germen en el canal del parto no provoca lesiones ni sintomatología clínica en la embarazada que anuncien el riesgo al que va a estar sometido el feto/recién nacido. Ya hemos señalado anteriormente que en ocasiones el inicio de las manifestaciones clínicas de la infección adquirida perinatalmente puede diferirse días o semanas, comenzando a veces después de haber terminado el período neonatal propiamente dicho.
- Las **infecciones postnatales** son las adquiridas durante el período neonatal, excepcionalmente por transmisión vertical (lactancia) y casi siempre horizontal a partir del entorno del paciente (familiares, cuidadores, otros niños) o del personal sanitario, aparataje y otros fómites en el caso de la infección nosocomial. Se considera infección nosocomial la que desarrolla el paciente durante su estancia hospitalaria y es debida a un germen que no estaba presente en el momento del ingreso.

Con relación a la **edad en que se pone de manifiesto la clínica**, es evidente que todas las infecciones prenatales se inician, por definición, antes del parto y pueden ser diagnosticadas prenatalmente si provocan signos clínicos detectables (lesiones viscerales, *hidrops foetalis*, retraso de crecimiento intrauterino,...), aunque lo más frecuente es que las manifestaciones clínicas se detecten durante el período neonatal e incluso (cómo señalábamos anteriormente) que puedan pasar desapercibidas durante el mismo y manifestarse posteriormente (a veces años después del nacimiento).

En lo que se refiere a las infecciones perinatales, y desde el punto de vista del momento en el que se inician las manifestaciones clínicas de la infección neonatal, podemos dividir las formas de inicio muy precoz, precoz y tardío.

- Las **formas de inicio muy precoz** corresponden a las formas más graves de infección perinatal, de inicio casi siempre intrauterino. Las **formas de inicio precoz** se presentan durante los tres primeros días de vida (aunque algunos autores catalogan dentro de este grupo las que se inician durante la primera semana de la vida postnatal). Las **infecciones de inicio tardío** lo hacen después de los tres o siete días de vida.
- Las infecciones neonatales postnatales son siempre de inicio tardío (más de tres días de vida) y pueden corresponder a infecciones de transmisión vertical (lactancia) u horizontal (adquiridas en la comunidad o nosocomiales).

En cuanto a la **etiología de las infecciones neonatales** hemos de señalar que ha variado a lo largo de los años. En el espectro etiológico de la infección prenatal, congénita, hemos asistido a la casi desaparición, al menos en los países desarrollados, de algunos gérmenes y ello ha sido consecuencia de la implementación rutinaria de nuevos métodos de despistaje (estudio sistemático pre y/o postconcepcional de las gestantes), de pautas de inmunización de la población general y de tratamiento eficaz de algunas infecciones de transmisión vertical prenatal.

En la etiología de las infecciones perinatales se han observado modificaciones a lo largo de la historia, probablemente secundarias a los cambios en la ecología microbiana del canal del parto. En las últimas dos décadas predominan como agentes etiológicos las bacterias gram-positivas (sobre todo estreptococo beta-hemolítico del grupo B – *Streptococcus agalactiae*, EGB) y dentro de los gram negativos *Escherichia coli*. Por el contrario, ha desaparecido,

aunque no por completo, una de las bacterias que con más frecuencia provocaba formas graves de infección neonatal en la década de los setenta, *Listeria monocytogenes*.

La mayor supervivencia de los pacientes más inmaduros junto con la mayor agresividad e invasividad de las técnicas de monitorización y terapéutica han comportado una mayor incidencia de infecciones en el área de hospitalización sobre todo en las zonas de cuidados intensivos. Los gérmenes responsables dependerán de cada centro (patología atendida, antibioterapia utilizada,...) pero fundamentalmente son gram-positivos (*Staphylococcus aureus* y *epidermidis*), gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomona*,...) y hongos (*Candida* sp).

## **INFECCIONES PRENATALES. GENERALIDADES**

No es infrecuente durante la práctica clínica tener que enfrentarnos a un paciente en el que se plantea la posibilidad de que padezca una infección crónica prenatal. Hay diversos acrónimos que intentan resumir la posible etiología de las mismas, por ejemplo TORCHES (toxoplasma, otros virus, rubéola, citomegalovirus, herpes simplex, enterovirus, sífilis, SIDA) aunque hay que reconocer que algunos de ellos preferentemente se contagian perinatalmente (Herpes, SIDA).

### **Diagnóstico**

Los problemas suelen radicar en determinar la etiología, confirmar/descartar la enfermedad neonatal en los casos en los que la infección materna ha sido diagnosticada y tratada durante la gestación y establecer la existencia de posibles secuelas susceptibles de ser corregidas o aliviadas. Para todo ello nos ayudaremos de:

### **Anamnesis**

La existencia de un hermano afecto descarta algunas etiologías (toxoplasmosis, rubéola congénita) que se asocian exclusivamente a la primoinfección (la excepción la constituirían las gestantes afectas de formas graves de inmunodeficiencia) o sugiere otras que se pueden repetir en embarazos sucesivos (CMV, herpes).

Los antecedentes maternos deben ser valorados cuidadosamente. La drogadicción se asocia a mayor riesgo de padecer hepatitis B, hepatitis C y SIDA. La promiscuidad sexual y la prostitución aumentan el riesgo de sífilis, gonorrea y SIDA.

La madre ha podido presentar durante la gestación clínica sugestiva: exantemas (rubéola, varicela, lúes), ictericia (hepatitis), pielitis (listeriosis), cuadro gripal (coxsackie, echovirus, adenovirus), fiebre y adenopatías (primoinfección por toxoplasma o CMV), vulvovaginitis (*Candida*), tuberculosis pulmonar, etc.

### **Clínica**

Es poco frecuente que el paciente presente un cuadro clínico florido y son más habituales las formas clínicas oligosintomáticas e incluso silentes (CMV). Puede presentarse en forma de retraso de crecimiento intrauterino. En algunos casos destaca la micro o macrocefalia (hidrocefalia). Se pueden detectar signos (catarata, soplo cardíaco) que sugieran embriopatía. El examen del fondo de ojo permite detectar la existencia de coriorretinitis presente en algunos casos de toxoplasmosis, rubéola, lúes e infección por citomegalovirus.

### **Estudio de la Placenta**

Nunca hay que olvidar el estudio macro y microscópico de la placenta pues en ocasiones se pueden encontrar lesiones que sugieren cuál es el agente etiológico responsable del cuadro, así como los exámenes microbiológicos practicados a partir de la misma y/o del líquido amniótico. La biopsia corial y/o la amniocentesis permiten en ocasiones la identificación del agente etiológico (antígeno viral, secuencia de ácidos nucleicos) lo que permite la confirmación precoz de infección embriofetal y considerar la interrupción legal y voluntaria de la gestación (ILE) si ésta es la decisión de la familia.

### **Exámenes complementarios**

No debemos olvidar que las infecciones prenatales solo se pueden transmitir a través de la madre: ¡Investigar siempre en primer lugar a la madre!. Si la madre no padece la infección no la

puede padecer el neonato. Ello evitará la práctica de exploraciones innecesarias en el recién nacido que siempre comportarán costo económico y en el caso del estudio serológico la extracción de una considerable cantidad de sangre.

#### *Estudios mediante técnicas de imagen*

La radiología de tórax puede mostrar alteraciones diseminadas en algunas infecciones (listeriosis) y localizadas en otras (neumonía alba en la lúes). La observación de una cardiomegalia persistente puede sugerir miocarditis (coxsackie) o insuficiencia cardíaca secundaria a una cardiopatía congénita con shunt izquierda-derecha y sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo (recordemos la frecuente incidencia de persistencia del conducto arterioso en el síndrome de rubéola congénita).

La existencia de calcificaciones cerebrales (radiografía de cráneo, TAC cerebral) sugiere la existencia de una infección por citomegalovirus (periventriculares) o por toxoplasma (aisladas o periventriculares). Algunas infecciones prenatales se acompañan de microcefalia o de hidrocefalia.

El estudio radiológico de los huesos largos puede orientar a la presencia de lúes congénita (metafisitis, osteocondritis) o de rubéola (líneas radiodensas y radiolúcidas paralelas al eje mayor de los huesos largos – imágenes en tallo de apio). Algunas infecciones muestran bandas metafisarias de estrés, transversales al eje mayor de los huesos largos.

#### *Estudio microbiológico - Inmunoglobulinas (estudio serológico) - PCR:*

La demostración de la presencia del agente etiológico puede hacerse directamente mediante visualización directa, inoculación al animal de experimentación, demostración de la existencia del antígeno en los líquidos corporales, estudio de la presencia de la secuencia específica de ácidos nucleicos (Polymerase chain reaction – PCR) o cultivo. De forma indirecta podemos demostrar la infección estudiando la respuesta inmunitaria del paciente (serología).

En algunos casos se puede observar la presencia del agente microbiano en las lesiones del paciente en vida (treponema en las lesiones cutáneas de la lúes) o en el estudio microscópico de la placenta o de los órganos afectados (necropsia).

Probablemente en un futuro el estudio de la presencia de la PCR específica en tejidos y líquidos corporales constituirá el método diagnóstico de elección de las infecciones congénitas. Hoy en día ya constituye el método de diagnóstico más fiable de la afectación fetal en la toxoplasmosis (PCR en líquido amniótico).

La visualización de células gigantes con núcleo excéntrico e inclusiones citoplasmáticas (células en ojo de búho) en orina, LCR, saliva, jugo gástrico o biopsia hepática ayudan a establecer el diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus.

La visualización del bacilo de Koch (tinción de Ziehl-Nielsen) o su demostración mediante cultivo en medios especiales (Löwenstein) a partir del estudio del jugo gástrico, orina o LCR es diagnóstica de tuberculosis. El cultivo de sangre y LCR permite aislar la *Listeria monocytogenes*. La positividad del HB<sub>s</sub>Ag será diagnóstica de la infección por VHB.

El hallazgo de una cifra elevada de IgM, en ausencia de transfusión materno-fetal, es signo de infección prenatal: más de 20 mg/100 ml en sangre de cordón y más de 40 mg/100 ml antes del séptimo día de vida extrauterina. En ocasiones se acompaña de aumento de IgA e IgE.

La positividad de las IgM, IgA, e IgE específicas para cada uno de los posibles agentes etiológicos es diagnóstica pues dado su elevado peso molecular no atraviesan la placenta (son de origen fetal). El problema es la baja sensibilidad de estas determinaciones.

El estudio de las inmunoglobulinas durante el embarazo para valorar la antigüedad de la infección materna (se creía que la presencia de IgM específica indicaba siempre infección reciente) ha perdido valor, pues con la disponibilidad de nuevos tests se ha demostrado que se puede detectar IgM en sangre materna muchos meses después (en ocasiones más de un año) de la primoinfección. La negatividad de la IgM tiene valor para descartar la infección materna

reciente. Actualmente se concede más valor al estudio de la avidéz de la IgG para datar la duración de la infección en la madre.

La determinación de la IgM específica en sangre fetal (cordocentesis) a pesar de su baja sensibilidad permite, si es positiva, establecer el diagnóstico de infección en ocasiones antes de la 22ª semana y abre la posibilidad a la ILE si así lo desea la familia.

### **Estudio de la afectación del SNC**

Además de la clínica y de los estudios mediante técnicas de imagen, la demostración de hiperproteínorraquia en LCR será sugestiva de meningoencefalitis prenatal, frecuente en infección por *treponema*, *toxoplasma*, *rubéola*, *citomegalovirus*, *herpes simplex* y *coxsackie*. En estos casos el estudio del electroencefalograma puede mostrar un patrón alterado.

En el caso de la neurolúes es diagnóstica la demostración de cardiolipinas (VDRL positivo) en el líquido cefalorraquídeo ya que dichos anticuerpos no atraviesan la barrera hematoencefálica.

### **Diagnóstico Diferencial**

Se debe efectuar siempre con las infecciones perinatales bacterianas (EGB, *E. Coli*,...) o víricas (*adenovirus*, *echovirus*) que pueden provocar un cuadro clínico en ocasiones indistinguible de algunas formas de infección prenatal.

### **Tratamiento**

Cuando sea posible, se administrará el tratamiento etiológico correspondiente al agente causal (Lúes, Toxoplasmosis, Listeriosis, infecciones por virus *herpes simplex*). Es evidente que la precocidad del diagnóstico y del correspondiente tratamiento mejorará el pronóstico de la enfermedad. El diagnóstico y tratamiento durante la gestación contribuirá a curar, o al menos a atenuar, las consecuencias de la infección en la madre y el feto, o incluso en ocasiones a prevenir la infección de éste.

### **Profilaxis**

Como ocurre al considerar cualquier tipo de patología infecciosa en cualquier época de la vida el objetivo primario es evitar la infección. La profilaxis de las infecciones prenatales descansa en los siguientes cuatro aspectos:

### **Vacunación de la población**

La vacunación de la población infantil y/o adulta frente a los patógenos que son capaces de transmitirse durante la gestación (infecciones prenatales) y peri o postnatalmente persigue tres objetivos:

- La inmunización de las niñas frente a rubéola y otros patógenos (parotiditis, varicela) susceptibles de provocar infección prenatal las hará inmunes a ellos, evitará que padezcan estas enfermedades durante la gestación y con ello la afectación del embrión o feto. La vacunación de los varones evitará que puedan padecer y transmitir la enfermedad a las gestantes susceptibles. La inmunización frente a la hepatitis B evitará el padecer la infección y con ello la posibilidad de convertirse en portador crónico capaz de transmitir la enfermedad peri (la madre) o postnatalmente (madre y padre).
- La inmunización de las mujeres en edad fértil (e incluso durante el embarazo) frente a algunos patógenos (tétanos) asegura un adecuado paso transplacentario de anticuerpos específicos IgG que evitarán de forma pasiva la infección durante los primeros días y meses de la vida. Ello es una estrategia fundamental en los países del tercer mundo donde el tétanos *neonatorum* constituye una de las principales causas de muerte en el período neonatal.
- El desarrollo de vacunas eficaces (si fuera necesario mediante revacunación periódica) para administrar a las mujeres en edad fértil frente a los principales patógenos capaces de provocar infección perinatal (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*,...) e incluso frente a los responsables de infección postnatal (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), constituiría el método ideal para la prevención de las mismas. El paso transplacentario

de los correspondientes anticuerpos específicos permitiría evitar el desarrollo de la infección en los neonatos y en los lactantes (en los cuatro primeros meses de vida tras los que desarrollarán su propia inmunidad con la administración de la segunda y sucesivas dosis de vacunas).

### ***Conocimiento del estado inmunitario de la mujer en edad fértil y educación sanitaria de la población***

Hoy en día es excepcional que la mujer no planifique su embarazo y además es frecuente que acuda a una consulta preconcepcional para asesorarse de las actitudes más favorables para el óptimo resultado del mismo. Ello ha permitido implementar programas de suplementación nutricional periconcepcional (vitaminas, minerales, oligoelementos). Ello, unido al diagnóstico prenatal y a la legalización del aborto, han conducido, al menos en Cataluña, a una franca disminución de los defectos congénitos y a la casi desaparición de algunos de ellos (defectos del tubo neural). Sería de absoluto interés que en la consulta preconcepcional se practicara la verificación del estado inmunitario de la mujer. Ello permitiría detectar y curar antes de la gestación algunas enfermedades (lúes), tratar otras (HIV), detectar las que precisarán profilaxis perinatal activa (portadoras de HB<sub>s</sub>Ag, HIV) y determinar si ya ha padecido otras (toxoplasmosis, rubéola) que prácticamente sólo se transmiten prenatalmente durante la primoinfección. Ello permitiría obviar durante el futuro embarazo exploraciones caras e innecesarias en las mujeres que hubieran mostrado inmunidad en la determinación pregestacional. Además permitiría intensificar la educación sanitaria en el grupo de pacientes seronegativas, recomendándoles las actitudes más adecuadas para prevenir la primoinfección durante el embarazo (enfermedades venéreas, toxoplasmosis) y vacunarlas antes del inicio de la gestación (rubéola). La estricta observación de estas recomendaciones permitiría reducir el número de tests dirigidos a detectar la primoinfección durante la gestación con lo que quizás terminaran las discusiones sobre el costo/beneficio de los programas sistemáticos de detección de la primoinfección (por ejemplo de la toxoplasmosis) durante el embarazo.

### ***Administración de gammaglobulinas específicas a la gestante y/o al recién nacido***

Actualmente se reconoce la utilidad de la administración de la gammaglobulina estándar como profilaxis de la hepatitis A (durante las dos primeras semanas tras el posible contagio) y de la varicela-zóster (en los primeros tres días tras el contacto potencialmente infectante, recordar que las preparaciones estándar de gammaglobulina contienen al menos la misma cantidad de anticuerpos específicos que las preparaciones de gammaglobulina hiperinmune y son mucho más baratas).

Son absolutamente eficaces las gammaglobulinas hiperinmunes frente al tétanos y la hepatitis B (administradas lo antes posible tras el posible contagio). En ambos casos debe administrarse simultáneamente (en otro punto de inyección) la primera dosis de la vacuna. Idéntica actitud (administración de gammaglobulina específica y vacuna) se debe seguir en el recién nacido (ligadura del cordón con material no estéril, hijo de madre portadora de HB<sub>s</sub>Ag).

### ***Indicación de cesárea electiva para prevenir infecciones peri-neonatales adquiridas al pasar por el canal del parto***

Será indicada en casos de infecciones por herpes simplex genital, condilomas acuminados (papovavirus) e infección por HIV (junto con el tratamiento antiretroviral materno pre e intraparto y del recién nacido y lactante postparto).

## **INFECCIONES PERINATALES (INTRANATALES)**

Durante el proceso del parto, o antes si se rompen las cubiertas ovulares, el feto/recién nacido (RN) queda bruscamente expuesto a una gran variedad de agentes microbianos presentes en el canal del parto que son potencialmente patógenos. A pesar de la relativa inmadurez de sus mecanismos inmunitarios, los RN, por lo general, superan con éxito esta prueba de fuego y los microbios no suelen atravesar la barrera cutáneo-mucosa (piel, mucosa del tracto digestivo, mucosa del tracto respiratorio superior). A pesar de ello y de los avances experimentados en su diagnóstico y tratamiento, la patología infecciosa neonatal continúa siendo una de las

principales causas de morbimortalidad en este período de la vida (sobre todo en el recién nacido prematuro).

Aún reconociendo que la incidencia de infección bacteriana demostrada es baja (0.5-5/1000 RN vivos), un porcentaje elevado de todos los RN (4-10%) es ingresado en una Unidad Neonatal y evaluado para descartar un posible proceso infeccioso. Además, en el caso de infección cierta, si no se inicia el tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad infecciosa, ésta puede progresar rápidamente provocando efectos devastadores e incluso la muerte del neonato. Por ello, en la mayoría de los casos de riesgo y/o sospecha de infección perinatal, los RN suelen acabar recibiendo tratamiento antibiótico.

A partir del canal del parto se pueden transmitir infecciones mediadas por virus (citomegalovirus, VIH, virus de la hepatitis B, papovavirus, virus del herpes simplex) y sobre todo por bacterias (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, enterococos, y muchas otras). El verdadero reservorio de las bacterias que colonizan el canal genital es el recto, a partir del cual alcanzan las mucosas del tracto genital. La trascendencia de la colonización no estriba solo en que son capaces de transmitirse verticalmente al feto y/o recién nacido, sino que también son capaces de provocar complicaciones infecciosas en la madre (endometritis y sepsis postparto) y complicaciones evolutivas durante el embarazo (corioamnionitis, rotura de las membranas ovulares y amenaza de parto prematuro).

Algunos gérmenes se han relacionado fundamentalmente con el desarrollo de estas complicaciones obstétricas (*Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*) y en el caso de este último, la transmisión vertical de la colonización al tracto respiratorio del neonato se considera uno de los factores contribuyentes al desarrollo de la displasia broncopulmonar al menos en los recién nacidos de menos de 1000 g de peso al nacer.

Todas estas situaciones se engloban en el concepto de “Factores obstétricos que comportan riesgo de infección para el feto y el recién nacido” y suponen un problema al que nos tenemos que enfrentar con mucha frecuencia los perinatólogos (obstetras y neonatólogos) de los hospitales de referencia. Antes de abordar el tema del riesgo de infección en el recién nacido quiero remarcar un hecho que me parece de capital importancia: en más de la mitad de los recién nacidos afectados de un cuadro de infección sistémica, sea cual sea su edad gestacional, no existen antecedentes obstétricos que favorezcan y anuncien el desarrollo del proceso séptico.

### **FACTORES OBSTETRICOS QUE SUPONEN RIESGO DE INFECCIÓN PARA EL RECIEN NACIDO**

Deben entenderse como tales las circunstancias obstétricas que se asocian a una incidencia significativa de infección bacteriana en el feto y/o RN. Los factores fundamentales que implican riesgo obstétrico de infección (ROI), y que deben ser buscados con ahínco en la anamnesis, son:

La presencia en el canal del parto de gérmenes transmisibles verticalmente y con capacidad patógena para madre, feto y/o RN.

La amenaza de parto prematuro.

La rotura patológica de las membranas ovulares.

La sospecha clínica de corioamnionitis.

### ***Crecimiento en el cultivo vaginal de un germen susceptible de transmitirse verticalmente al feto y/o recién nacido antes y/o durante el proceso del parto***

No vamos a entrar en detalle en la consideración de aquellos gérmenes cuya profilaxis está fuera de discusión: *Neisseria gonorrhoeae* (administración tópica de nitrato de plata 1%, aureomicina 1% o eritromicina 0,5% o de penicilina G/ceftriaxona IM postparto), virus del *Herpes simplex* (cesárea con bolsa rota de menos de cuatro horas de evolución), virus B de la hepatitis (gamma globulina hiperinmune e inicio de la inmunización activa durante las primeras

horas de vida), virus de la inmunodeficiencia humana (tratamiento antiretroviral a la madre a partir de la 14ª semana de la gestación e intraparto, y al RN/lactante postparto) y *Candida albicans* (tratamiento oral con nistatina o miconazol al RN cuando se conoce la colonización materna intraparto).

Nos vamos a referir exclusivamente a las bacterias de transmisión vertical perinatal (fundamentalmente al *Streptococcus agalactiae*, estreptococo beta hemolítico del grupo B [EGB], aunque probablemente se podría hacer extensiva una actitud similar para el caso de colonización vaginal por otras bacterias: *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* K<sub>1</sub>, *Haemophilus influenzae*).

La incidencia de la sepsis por EGB es muy variable entre los diversos países y oscila entre 0.5 – 3 casos por cada 1000 nacidos vivos. Aunque el 75% de los casos se presentan en recién nacidos a término, proporcionalmente es más frecuente cuanto menor sea la edad gestacional siendo además en los prematuros donde muestra peor pronóstico.

La mayoría de los adultos colonizados por EGB en el tracto gastrointestinal (verdadero reservorio del germen) y en el genital no presentan sintomatología alguna. Las mujeres gestantes colonizadas por este germen presentan riesgo de prematuridad y de patología infecciosa fetal y/o neonatal. La patología infecciosa asociada a la colonización por EGB se suele manifestar perinatalmente, poco antes del parto o en el RN. La ascensión de los gérmenes del canal del parto provoca la infección del líquido amniótico y a partir de ella la infección de las cubiertas ovulares. Ello puede conducir a la rotura de las mismas, corioamnionitis, infección materna (septicemia y excepcionalmente meningitis), e infección fetal y/o neonatal por aspiración del líquido amniótico infectado o tras colonizarse por el germen durante su paso por el canal del parto. En nuestro medio la tasa de colonización en la población gestante oscila entre el 10 – 17% (18,6 % en las gestantes a término del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, cultivando vagina y recto y sembrando la muestra en medio Granada).

De cada 100 mujeres gestantes colonizadas se colonizan 40-65 % de los recién nacidos pero sólo 1-2 % desarrollan la forma invasiva de la infección (13-15% si coinciden ciertos factores de riesgo: prematuridad, rotura de membranas superior a 18 horas, fiebre intraparto). Parece que el factor decisivo para que se produzca la enfermedad invasiva fetal/neonatal es la falta de anticuerpos tipospecíficos en la madre (y por ende en el feto y el recién nacido). Al feto/recién nacido de una madre colonizada que previamente hubiera dado a luz un recién nacido afecto de septicemia perinatal por EGB (madre no productora de cantidad suficiente de anticuerpos) cabría asignarle el máximo riesgo de desarrollar una infección perinatal por EGB.

Desde el trabajo de Boyer y Gotoff la profilaxis de la transmisión vertical de la infección al feto y/o recién nacido se ha convertido gradualmente en una práctica de utilización rutinaria en la mayoría de los hospitales del mundo desarrollado. En nuestro país la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), la Sociedad Española de Neonatología (SEN) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica han consensuado unas recomendaciones para unificar los criterios de actuación en relación con esta profilaxis.

*Escherichia coli* coloniza el recto del 40-50% de las gestantes. La colonización vaginal es menos frecuente y la tasa de infección sistémica en los hijos de madres colonizadas es 0.3%.

### **Amenaza de parto prematuro e infección perinatal**

Es conocida la mayor incidencia de septicemia bacteriana perinatal en el grupo de RN prematuros y se ha llegado a afirmar que el 25% de los partos prematuros lo son secundariamente a la colonización microbiana de las cubiertas ovulares. Es conocida desde hace muchos años la capacidad que tienen gran número de patógenos habitualmente presentes en el canal del parto para producir fosfolipasa A<sub>2</sub>. Cuando invaden las cubiertas ovulares (en la mayoría de los casos de forma clínicamente silente, sin signos clínicos de corioamnionitis), la fosfolipasa A<sub>2</sub> puede iniciar prematuramente, a partir de los fosfolípidos de las membranas ovulares, la cascada que terminará en la síntesis de prostaglandina F<sub>α2</sub>

(responsable de la dinámica uterina) y prostaglandina E<sub>2</sub> (responsable de la dilatación del cuello uterino). Es evidente que en esos casos el feto y/o el recién nacido pueden verse afectados por el proceso infeccioso.

Por todo ello es sumamente interesante obtener frotis vaginal y rectal en el momento en que la gestante ingresa en el servicio de Obstetricia por un cuadro de APP, y solicitar los correspondientes cultivos al servicio de Microbiología. En muchas ocasiones se consigue frenar la dinámica uterina, dando tiempo a conocer el resultado de los cultivos. Ello nos orientará en el caso de que haya que iniciar tratamiento antibiótico, bien en el contexto del manejo de la APP o bien posteriormente durante el trabajo de parto (profilaxis de la transmisión vertical de algunos patógenos presentes en el canal del parto).

Si no existen signos que indiquen la terminación inmediata del embarazo (sufrimiento fetal agudo, signos inequívocos de corioamnionitis o complicaciones que no permiten espera-desprendimiento placentario,...), debe intentarse siempre frenar la dinámica uterina (tocolíticos) y madurar los parénquimas fetales a través de la administración a la madre de corticosteroides u otros fármacos.

En los casos en que se consigue frenar de forma mantenida la dinámica uterina y solucionar la APP habrá que controlar estrechamente la evolución posterior, pues no es infrecuente que se vuelva a presentar la situación de APP, se positivice un cultivo vaginal inicialmente negativo (no olvidar repetirlo como mínimo una vez entre las 35-37<sup>a</sup> semanas de edad gestacional) e incluso que aparezcan signos clínicos de corioamnionitis (sobre todo si los cultivos iniciales eran positivos, dada la dificultad de erradicar el reservorio rectal). Hay grupos que defienden una conducta expectante más agresiva, en la que se incluye la obtención de líquido amniótico por paracentesis a través de la pared abdominal con el fin de estudiar el grado de maduración pulmonar fetal (perfil pulmonar) y realizar un despistaje precoz de la infección (citología, cultivo, nivel de glucosa y tinción de gram).

### ***Corioamnionitis e infección perinatal***

Existen diferentes signos maternos (fiebre, leucorrea maloliente, hiperexcitabilidad uterina a veces acompañada de dolor, leucocitosis y desviación izquierda en el recuento y fórmula leucocitarios) y/o fetales (taquicardia fetal mantenida, pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, signos de sufrimiento fetal) que sugieren la existencia de una corioamnionitis (CoAm). Es evidente que en estos casos estará indicada la inmediata finalización del embarazo y el inicio de la terapéutica antibiótica como tratamiento de la madre y profilaxis/tratamiento de la infección en el feto/RN.

Los gérmenes responsables de la CoAm son los del canal genital por lo que en estos casos, además del hemo/urocultivo maternos, es mandatoria la investigación bacteriológica de la flora vaginal y rectal (¡reservorio a partir del que se coloniza el canal genital!).

Es obvio que en todos los casos de CoAm el obstetra iniciará tratamiento antibiótico pre e intraparto a la madre, y que el paso de antibióticos al feto complicará mucho la valoración de los cultivos obtenidos en el recién nacido. Desgraciadamente el tratamiento antibiótico perinatal no siempre es capaz de controlar el proceso infeccioso en el feto/RN. En estos casos el conocimiento del resultado de los cultivos practicados a la madre al inicio del proceso puede ser decisivo a la hora de decidir la mejor terapia antibiótica que recibirá el neonato.

### ***Rotura de las membranas ovulares e infección perinatal***

La rotura de la bolsa de las aguas debe producirse normalmente después del inicio del trabajo de parto, a término (después de iniciada la semana 37), y la duración del intervalo hasta el expulsivo no debe ser mayor de 12 (para algunos autores 18 e incluso 24) horas. Hay situaciones obstétricas en las que es frecuente que la rotura se produzca fuera de estas circunstancias óptimas (polihidramnios, embarazo múltiple,...).

Es obvio que una vez producida la rotura de las membranas ovulares, los gérmenes presentes en el canal genital son capaces, si transcurre el suficiente tiempo, de ascender y colonizar/infectar la cavidad uterina e incluso al feto.

En otras ocasiones los gérmenes del canal genital colonizan las cubiertas a través del cérvix, estando aquéllas íntegras, y la colonización microbiana puede progresar dando lugar a fenómenos inflamatorios locales (infiltración leucocitaria, síntesis de proteasas, colagenasas, etc.) que pueden determinar un aumento en su fragilidad y determinar la rotura de las mismas. En estos casos el proceso infeccioso es la causa y no la consecuencia de la RPM.

Desde el metanálisis publicado por Mercer existe consenso en cuanto a la administración de tratamiento antibiótico a las mujeres con RPM prematura y prolongada, al menos durante la primera semana tras el ingreso en el hospital. Es obligado iniciar la administración de corticoides a la madre con el fin de madurar los parénquimas fetales e investigar la colonización bacteriana vaginal y rectal (¡antes de iniciar el tratamiento antibiótico!).

Tras la primera semana de ingreso y si no aparecen complicaciones (APP, CoAm), se pueden suspender la antibiótico terapia y la maduración con esteroides, quedando la gestante ingresada y sometida a controles periódicos (cultivos y ecografías para valorar el volumen del líquido amniótico). Una vez superada la 34ª semana de edad gestacional se dejará evolucionar/se inducirá el parto. Si la RPM se complica con APP antes de la 34ª semana de EG es obvio que habrá que administrar una segunda, y última tanda de fármacos para inducir la maduración de los parénquimas fetales con la administración de esteroides a la madre.

### **Conducta a seguir en el RN con antecedentes obstétricos que supongan riesgo de infección**

La conducta dependerá de que el RN esté asintomático y haya recibido tratamiento antibiótico transplacentario (tratamiento materno intraparto), de que esté asintomático sin que la madre haya recibido antibióticos o de que esté sintomático, independientemente de que la madre haya recibido tratamiento antibiótico o no.

La actitud a seguir en el caso del **RN que ha recibido tratamiento antibiótico a través de la placenta y se encuentra asintomático** es uno de los problemas menos definidos de la Perinatología. Es posible que los resultados del hemocultivo/cultivo LCR practicados en las muestras obtenidas en el RN sean negativos (por la presencia de antibiótico) a pesar de padecer aquél un proceso infeccioso activo. Es en estos casos cuando adquiere el máximo valor el conocimiento de:

- El resultado de los **cultivos maternos** (recordar la dificultad de erradicar el reservorio rectal, verdadera fuente de la colonización del canal genital), y de los obtenidos a partir de muestras de líquido amniótico y placenta.
- El estudio de la presencia de **antígenos bacterianos** en los líquidos corporales del RN.
- El procesamiento de los **cultivos “externos” en el neonato**. El/los antibióticos que llegan al feto a través de la placenta pueden alcanzar niveles suficientes para inhibir el crecimiento microbiano “in vitro” de los cultivos internos pero rara vez para hacerlo en las muestras obtenidas en piel –frotis ótico y umbilical- y mucosas (frotis faríngeo). El estudio del contenido gástrico (gram, cultivo) tiene similar valor al del líquido amniótico.

Si el **RN está asintomático, tiene más de 34 semanas de gestación y no ha recibido tratamiento antibiótico transplacentario** (RN de madres con RPM no complicada), se someterá al mismo a observación clínica y cuidados rutinarios procurando no interrumpir el contacto con la madre y el inicio de la lactancia natural (“nursery” en planta de puérperas bajo vigilancia de personal de enfermería experto en la observación y valoración del RN), siempre que lo permitan el peso al nacer y la edad gestacional. La misma actitud seguiremos en el caso del RN a término asintomático que haya recibido tratamiento antibiótico transplacentario por presentar la madre colonización vaginal positiva siempre que la profilaxis haya sido completa (más de cuatro horas = dos dosis de antibiótico).

**Si el RN está asintomático, tiene más de 34 y menos de 37 semanas de gestación pero ha recibido tratamiento antibiótico** transplacentario se ingresará en la unidad Neonatal y se someterá a observación clínica y a los cuidados rutinarios. En el caso de que la indicación del tratamiento antibiótico materno hubiera sido la colonización vaginal positiva y aquél hubiera sido incompleto (una sola dosis = menos de cuatro horas entre el inicio de la profilaxis antibiótica y el expulsivo) estará indicada la práctica de un hemocultivo y recuento y fórmula leucocitarios. En el caso del RN a término asintomático y en similar situación (profilaxis incompleta) se seguirá la misma actitud pero dejando al neonato ingresado bajo observación en la "nursery" de la planta de púerperas con los mismos fines referidos anteriormente.

**Si el RN está asintomático, tiene menos de 34 semanas de gestación y ha recibido tratamiento antibiótico transplacentario**, se practicará hemocultivo y se monitorizará la respuesta biológica (hematología - recuento de leucocitos, neutrófilos e inmaduros y relación inmaduros/tales- y bioquímica, fundamentalmente la evolución de la proteína C reactiva). Existe consenso respecto a la indicación de tratamiento antibiótico de amplio espectro en estos recién nacidos dada la dificultad para la valoración clínica de los síntomas y signos de septicemia durante las primeras horas de vida. Es discutible la necesidad o no de practicar una punción lumbar. Los defensores de no hacerla argumentan que se trata de un procedimiento que puede empeorar la situación clínica del neonato (hemodinámica y respiratoria) sobre todo si está enfermo, y que las meningitis, en los casos de septicemia neonatal precoz y muy precoz, se acompañan siempre de presencia del germen en el hemocultivo.

No es excepcional encontrarse ante un RN asintomático con ROI que ha sido sometido a pruebas de rutina de despistaje precoz de infección y en el que el único dato que apoya la existencia de un proceso infeccioso es la positividad del hemocultivo. Debe considerarse tal eventualidad como una **bacteriemia asintomática (bacteriemia oculta)**, no una septicemia. La actitud práctica frente a esta eventualidad es motivo de controversia, si bien nuestra política actual incluye el tratamiento antibiótico del RN durante 10 días.

### SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL RECIEN NACIDO

Debido a la frecuencia relativa de la infección y a la trascendencia del inicio precoz del tratamiento, es obligada la valoración clínica de una posible infección en todos los RN enfermos, presenten o no datos anamnésticos que comporten ROI. Los signos de enfermedad infecciosa en el RN suelen ser inespecíficos, por lo que es obligado incluir la infección en el diagnóstico diferencial casi la totalidad de los problemas neonatales y considerar como potencialmente infectado a todo RN que presenta algún tipo de semiología en tanto no se demuestre lo contrario. Además de inespecíficos, los signos de enfermedad infecciosa neonatal pueden ser muy sutiles, sobre todo al principio de la misma que es cuando el tratamiento puede ser más eficaz.

Por esta razón el RN con sospecha de infección perinatal debe ser sometido a exploraciones complementarias microbiológicas que demuestren la presencia de un germen en el organismo del neonato, y a exploraciones biológicas y bioquímicas que indiquen la existencia de una respuesta del organismo (que puede ser o no secundaria a etiología infecciosa). Así pues, desde un punto de vista operativo, se considerará inicialmente que todo RN con algún tipo de manifestación clínica y que además presente alteración de algún marcador bioquímico o hematológico de infección, estará afecto de un cuadro de **sospecha de infección bacteriana perinatal (SIP)** y requerirá el máximo nivel de monitorización y tratamiento.

El estándar definitivo para confirmar la infección es la presencia de un germen patógeno en el hemocultivo o en otro líquido orgánico normalmente estéril (cultivos "internos"). No obstante, el antecedente de tratamiento antibiótico aplicado a la madre puede justificar la negatividad de dichos cultivos en algunos RN en los que la infección parece estar fuera de toda duda, siendo por ello que el concepto de **sepsis neonatal por sospecha clínica** está plenamente justificado. La mayoría de los efectos sistémicos de la infección (**síndrome séptico**) son provocados por el paso a la circulación de diversos mediadores inmunoinflamatorios (factor de necrosis tumoral, interleucina-1, interleucina 6, etc.) lo que explica la similitud de la respuesta

clínica y analítica en las infecciones de diferente etiología. Ello explica también la posibilidad de que el síndrome séptico se desarrolle por el paso al torrente circulatorio de cantidades masivas de dichos mediadores formados en un foco de infección extravascular, y en el caso del feto/neonato extracorporal (placenta). Hay que insistir en el valor del estudio de la madre, tanto desde el punto de vista microbiológico (vagina, recto, líquido amniótico, placenta) como anatomopatológico (placenta), para la confirmación de la etiología infecciosa del proceso e incluso en ocasiones para la identificación del agente causal.

### **INFECCIÓN DEMOSTRADA EN EL RECIEN NACIDO SEPTICEMIA NEONATAL**

Se incluye en el concepto de septicemia neonatal la presencia de un hemocultivo positivo acompañado de expresividad clínica de enfermedad durante las cuatro primeras semanas de la vida. Se considera equivalente a la positividad del hemocultivo la demostración de la etiología infecciosa mediante la detección de la presencia de partículas del germen (antígenos) en los líquidos corporales o la demostración del agente infeccioso en el material obtenido durante la autopsia.

La **incidencia de septicemia neonatal** oscila entre 1-10/1000 RN vivos y es mucho más frecuente en los recién nacidos prematuros (hasta 160/1000 en los prematuros de edad de gestación inferior a 28 semanas). Ello es debido a que en este grupo se exageran las características de inmadurez inmunitaria propias del recién nacido a término (actividad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos disminuidas, disminución del pool de reserva de neutrófilos, deficiente capacidad de activación del complemento) y se suman factores añadidos (niveles bajos de inmunoglobulinas séricas de origen materno, que atraviesan la placenta mayoritariamente después de la 30ª semana de gestación). Por todo ello es fácil comprender la elevada tasa de mortalidad asociada a la septicemia neonatal, que oscila entre 10-50% de los enfermos dependiendo de los centros (en ella influye básicamente la calidad del tratamiento de soporte intensivo que recibe el recién nacido).

#### ***Clínica***

Como señalábamos al hablar de la sospecha clínica de infección, ésta suele ser inespecífica y en ocasiones casi inaparente, lo que exige del médico que valora a un recién nacido enfermo que, en ausencia de una etiología clara del proceso, sospeche siempre la posibilidad de que el mismo sea secundario a una infección. La semiología de la enfermedad dependerá en gran parte del tipo de septicemia que consideremos. Como ya señalábamos anteriormente, y según el momento en el que se inicia la clínica durante el periodo neonatal, diferenciamos varios tipos de infecciones:

**a. Septicemia de inicio muy precoz (very early onset):** corresponden a las formas más graves de infección perinatal, de inicio casi siempre intrauterino, silente o no (taquicardia fetal mantenida, pérdida de la variabilidad de la FCF, con o sin signos de corioamnionitis, fiebre materna o rotura prolongada de las membranas ovulares). Se suelen presentar con signos de enfermedad (casi siempre fulminante, con shock, fallo multiórgano, insuficiencia respiratoria e HPPRN) evidentes desde la primera hora de vida y en las que frecuentemente el médico, a pesar de aplicar de forma inmediata y con la máxima energía las más sofisticadas e invasivas técnicas de monitorización y soporte terapéutico, asiste impotente a la evolución a la muerte en pocas horas. Es el grupo que concentra la máxima mortalidad (50 % de los casos) dentro de la patología infecciosa neonatal.

**b. Septicemia de inicio precoz (early onset):** se presentan durante los tres primeros días de vida (aunque algunos autores catalogan dentro de este grupo las que se inician durante la primera semana de la vida postnatal). La sintomatología predominante es la insuficiencia respiratoria grave (con un cuadro clínico, gasométrico y radiológico indistinguible en muchas ocasiones de una enfermedad de la membrana hialina). Se acompaña en ocasiones de shock (acidosis metabólica persistente, signos de bajo gasto de ventrículo izquierdo), fallo multiórgano y un grave cuadro de hipertensión pulmonar persistente (persistencia de la circulación fetal) que puede prolongarse más allá de una semana. No es rara la presentación de crisis de apnea precoz (durante las primeras 24 horas de vida), que pueden obligar a iniciar ventilación mecánica aún en

casos en los que la afectación respiratoria no se acompaña de signos de fallo ventilatorio. Se presenta colonización meníngea asociada en un 40% de los casos, aunque es muy raro que la afectación del SNC sea la predominante en el cuadro clínico. La mortalidad en este grupo oscila alrededor del 10 % de los casos.

**c. Infecciones de inicio tardío (late onset):** Se inician después de cuatro a siete días del nacimiento. El germen causal puede haberse adquirido al pasar por el canal del parto (transmisión vertical) o a partir del medio ambiente postnatal (transmisión horizontal madre-recién nacido o medio ambiente-recién nacido). La afectación meníngea es casi constante y es la responsable de la semiología clínica de la enfermedad (hipertermia, convulsiones, alteración del tono muscular, apneas,...). La tasa de mortalidad es más baja que en las sepsis de inicio precoz (5-10%) siendo frecuentes las secuelas neurológicas. Dentro de este grupo quedan incluidas evidentemente las infecciones nosocomiales.

**d. Infecciones localizadas.** El desarrollo de infecciones localizadas es actualmente poco frecuente en el periodo neonatal y cuando se presentan son casi siempre secundarias a una bacteriemia previa, conocida o no (artritis séptica que se manifiesta por disminución de la movilidad de la extremidad cuyo movimiento afecta a la articulación enferma y por los signos clásicos de la inflamación), a la complicación de una infección previa (cerebritis y/o absceso cerebral en el caso de las meningitis) o a la aplicación de técnicas terapéuticas invasivas (otitis media durante la intubación nasotraqueal para la aplicación de respiración asistida).

Existen tres infecciones localizadas, antiguamente frecuentes, que deben ser prevenidas y/o tratadas en todo recién nacido: Oftalmía neonatorum, Onfalitis y Mughet (moniliasis buco-digestiva).

### **Etiología**

Como ya señalábamos anteriormente, la etiología de la septicemia neonatal ha mostrado variaciones a lo largo del tiempo y también dependiendo del área geográfica que se considere. En nuestro país y en el momento actual el germen más frecuentemente observado dentro del grupo de las sepsis perinatales de transmisión vertical es el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (*Streptococcus agalactiae*)(EGB), seguido por el *Escherichia coli* (fundamentalmente el serotipo K<sub>1</sub>) y por los estreptococos beta-hemolíticos del grupo D (fundamentalmente los enterococos, *S. faecalis* y *S. faecium*). En los últimos años parece observarse un resurgimiento del neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) y la aparición de gérmenes que clásicamente no eran observados durante el periodo neonatal (*Haemophilus influenzae*). Por el contrario hemos asistido a la casi desaparición de gérmenes muy frecuentes en la década de los 70 (*Listeria monocytogenes*).

### **Diagnóstico**

Como ocurre en cualquier otro tipo de patología infecciosa, si queremos disminuir la morbimortalidad de la septicemia neonatal debemos dirigir nuestros esfuerzos en tres direcciones: diagnóstico precoz, tratamiento enérgico y eficaz y profilaxis.

Para poder establecer un **diagnóstico precoz** de infección neonatal debemos valorar adecuadamente cuatro puntos:

- La existencia de factores de riesgo (ver apartado de recién nacido con riesgo de infección)
- b. Los signos clínicos de sospecha de infección perinatal (ver clínica)
- c. Los resultados de los exámenes bacteriológicos
- d. Los resultados de los exámenes bioquímicos y biológicos

El diagnóstico de la septicemia neonatal que se sospecha por la clínica y/o la existencia en la anamnesis de factores obstétricos de riesgo, se ha de confirmar siempre bacteriológicamente.

Ante la sospecha clínica de CoAm debe insistirse en la necesidad de recoger, siempre que sea posible, muestras de líquido amniótico y de placenta para, mediante la aplicación de las técnicas microbiológicas y anatomopatológicas adecuadas, poder confirmar o excluir la presencia de patología infecciosa. En estos casos no se suele disponer de tiempo suficiente

para que el cultivo nos informe de la presencia de bacterias patógenas y es aquí cuando tendría mayor protagonismo la investigación de determinados antígenos (EGB, *E. coli* K1) en la muestra obtenida del canal genital de la gestante. La administración de antibióticos a la madre, y con ello al feto por vía transplacentaria, adquiriría en estos casos el carácter de tratamiento y no de profilaxis.

Volviendo al RN, el aislamiento de un germen en uno de los líquidos orgánicos normalmente estériles se considera confirmatorio de la existencia de una infección (no debemos olvidar que el período neonatal es en el que probablemente con más frecuencia se detectan bacteriemias asintomáticas) y es por ello que la evaluación del RN con ROI y sintomático debiera incluir siempre la práctica de al menos un hemocultivo. Antes de iniciar el tratamiento antibiótico es deseable la obtención de muestras de orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). Desde un punto de vista práctico deben hacerse varias consideraciones:

- Nunca hay que diferir la administración de antibióticos a la gestante por miedo a enmascarar los resultados bacteriológicos en el RN. Ya se ha insistido en que en estos casos hay que recoger, antes de iniciar el tratamiento, muestras para cultivo a nivel vaginal, rectal y si es posible de líquido amniótico. Es obvio que si queremos disminuir la mortalidad de la septicemia neonatal de inicio muy precoz (sepsis de inicio intrauterino) un paso importante será el inicio prenatal del tratamiento antibiótico. Siempre que la madre haya recibido tratamiento antibiótico intraparto es altamente recomendable la utilización de frascos de hemocultivo que contengan resinas que, mediante la inactivación del antibiótico que ha alcanzado el organismo del RN a través de la placenta, incrementan el rendimiento diagnóstico del cultivo postnatal.
- En ocasiones, y debido a la precaria situación clínica del recién nacido (inestabilidad cardiocirculatoria o respiratoria), puede ser necesario diferir la práctica de la punción lumbar. En las septicemias neonatales de inicio precoz y muy precoz la meningitis, cuando existe, coincide esencialmente con la septicemia y la identificación del agente causal se suele hacer mediante el hemocultivo. Es importante conocer si existe o no afectación meníngea (a través de valoración de la citoquímica del LCR) practicando una punción lumbar en cuanto lo permitan las condiciones clínicas del neonato. Ello permitirá ajustar la dosificación (que hasta ese momento ha debido ser la recomendada para las sepsis con meningitis) y la duración del tratamiento (diferente según la etiología). La infección meníngea con hemocultivo negativo es relativamente frecuente en las sepsis tardías (15% de los casos) y nosocomiales por lo que en ellas es mandatoria la investigación del LCR previa al inicio o cambio de la antibioterapia.
- No se debe diferir el inicio del tratamiento antibiótico por el hecho de que aún no se haya podido obtener una muestra de orina para cultivo. En los tres primeros días de vida las **infecciones urinarias** deben entenderse como metastásicas a la bacteriemia. No ocurre lo mismo en las infecciones tardías, en las que el foco primario de la infección puede ser urinario, estando justificado extremar los intentos de obtener una muestra adecuada de orina (preferentemente por sondaje o punción vesical) antes de iniciar el tratamiento.
- Cuando el RN muestre signos de insuficiencia respiratoria y deba ser sometido a intubación traqueal, hay que estar preparados para la obtención de muestras del aspirado traqueal (o preferiblemente del lavado broncoalveolar) para cultivo y tinción de Gram tan pronto como ello sea posible después de la intubación.
- Cuando existan signos de infección localizada (celulitis, abscesos, derrame pleural, ascitis, o líquido articular) debe intentarse obtener, mediante punción aspiración, una muestra para cultivo.
- La investigación bacteriológica (cultivo, tinción de gram) del contenido gástrico y otros cultivos de piel y mucosas (cultivos "externos") tiene valor si es negativa, pues es muy rara una sepsis de inicio muy precoz sin colonización simultánea por lo que la ausencia de ésta sugiere que la etiología del proceso no sea infecciosa. La positividad de los cultivos "externos" (frotis conjuntival, umbilical, faríngeo, conducto auditivo

externo, contenido gástrico y meconio), se considera indicadora de colonización bacteriana, colonización que raramente progresa a infección. Podrá tener más interés cuando la madre haya recibido tratamiento antibiótico intraparto pues, como ya se ha dicho, a pesar de que éste pueda justificar la negatividad del hemocultivo neonatal es poco probable que consiga negativizar los cultivos superficiales y el conocimiento del germen aislado en los cultivos “externos” nos puede orientar en la elección del antibiótico a utilizar.

- Para el hemocultivo deben procesarse sistemáticamente dos muestras de sangre, una para investigación de gérmenes aerobios y otra para anaerobios. Es deseable que la muestra para aerobios lleve resinas de fijación e inactivación de antibióticos en dos casos: sepsis de transmisión vertical si la madre había recibido prenatalmente antibióticos (que alcanzan transplacentariamente al feto) y en las nosocomiales si el recién nacido estaba recibiendo antibióticos en el momento de establecerse el diagnóstico de sospecha de la sepsis.
- Como ya hemos señalado reiteradamente, en todos los casos en que se sospeche una septicemia de transmisión vertical es mandatoria la investigación bacteriológica de la madre (frotis vaginal, rectal, líquido amniótico, placenta).

De cara al establecimiento de la sospecha de infección, a la instauración de un tratamiento precoz y a la catalogación final del proceso, son de gran ayuda las **pruebas complementarias no microbiológicas** (marcadores biológicos de infección).

Como **marcadores biológicos de infección** se han utilizado un gran número de pruebas de laboratorio con el fin de poder establecer un diagnóstico de presunción antes de la confirmación bacteriológica: leucocitos totales, neutrófilos totales, relación cayados/neutrófilos totales, proteína C reactiva, fibrinógeno, elastasa leucocitaria, fibronectina, orosomucoide, nitroazul de tetrazolio, naranja de acridina, etc.

El **test ideal** debería ser: rápido, técnicamente fácil (capaz de ser llevado a cabo por el personal de rutina durante las 24 horas del día), no exigir aparatage sofisticado, de máxima sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN). En este tipo de patología infecciosa es tolerable la utilización de tests que no sean absolutamente específicos, pues la existencia de algún falso positivo solo implicará el tratamiento innecesario de algunos niños. Por el contrario no sería tolerable la utilización de tests con baja sensibilidad y/o VPN pues ello comportaría dejar sin tratamiento a niños infectados (falsos negativos). Si a todo ello se sumara el ser barato, dispondríamos del test ideal. Desgraciadamente los tests fáciles, baratos y disponibles las 24 horas del día y todos los días del año no muestran elevada sensibilidad ni especificidad, lo que conduce a la sobreutilización de antibióticos en las unidades de neonatología.

Por su disponibilidad, fácil realización, sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo los más utilizados son el recuento de leucocitos y neutrófilos totales (siguiendo los criterios de MANROE), la relación cayados/neutrófilos totales y la cifra de proteína C reactiva.

El **recuento y fórmula leucocitarios**, y algunos parámetros derivados de ellos, se utilizan universalmente en la evaluación de la posible infección aunque hay que conocer sus limitaciones. Ateniéndose a las cifras normales a lo largo de las diversas etapas del período neonatal descritas por Manroe, los límites del recuento normal son tan amplios durante los primeros días de vida que comprometen su rendimiento diagnóstico. A pesar de ello, la leucocitosis ( $>30.000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ) y la leucopenia ( $<5.000/\text{mm}^3$ ) son dos de los datos clásicos a considerar. Se acepta como límite superior de la relación neutrófilos inmaduros/totales 0.2 durante los tres primeros días de vida y 0.15 después. Hay que tener en cuenta que todas las situaciones que comportan estrés perinatal (parto prolongado, hipoglucemia, convulsiones, cirugía,...) pueden alterar estos parámetros leucocitarios y simular respuesta a la infección.

La medición de los niveles séricos de **proteínas reactantes de fase aguda** es de utilidad para el control evolutivo de la infección y para valorar la respuesta al tratamiento. Se utiliza sobre

todo la monitorización evolutiva de la **proteína-C-reactiva**, cuyos valores normales de referencia son variables según el laboratorio, pero en general  $<1,5\text{mg/dL}$ . Tiene poco valor para el diagnóstico de la infección en sus fases iniciales, sobre todo si se utiliza una única medición, siendo de especial interés la determinación seriada de su concentración durante las primeras 24 horas de iniciado el presunto proceso infeccioso.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la septicemia durante el período neonatal descansa en dos pilares básicos:

- la administración de antibióticos
- el cuidado intensivo de soporte de todas las funciones vitales.

En relación con qué RN deben ser sometidos a tratamiento antibiótico surge de nuevo la controversia. Si bien combinando diferentes elementos clínicos y analíticos se obtienen diferentes rangos de probabilidad de infección, el RN objeto de evaluación sólo puede estar infectado o no estarlo y ante ello sólo se puede optar por dar antibióticos o no darlos. Por esto, a falta de elementos de juicio con capacidad predictiva del 100%, parece razonable la propuesta de tratar con antibióticos durante un mínimo de 3 días a todos los RN con síntomas de enfermedad que cumplan criterios de SIP, tal como antes han sido expuestos.

Es evidente que la septicemia neonatal no se curará sólo con antibióticos, pero también que no lo hará sin ellos. Teniendo en cuenta el espectro etiológico de nuestras septicemias neonatales de transmisión vertical sigue teniendo pleno vigor la utilización empírica de la asociación ampicilina-gentamicina. Pues la ampicilina cubre EGB y también enterococos y *Listeria monocytogenes* así como algunos *Escherichia coli* y la gentamicina cubre los gram negativos.

El contacto sistemático y frecuente con el servicio de Bacteriología permitirá conocer lo más precozmente posible el germen al que nos enfrentamos y el antibiograma. Ello facilitará adecuar de forma óptima el tratamiento antibiótico a la etiología del proceso. Nunca hemos de olvidar la valoración crítica de la evolución de la enfermedad al cabo de 72 horas de iniciado el tratamiento. Si en ese momento los resultados de los exámenes bacteriológicos y biológicos junto con la evolución clínica del paciente permiten descartar la etiología infecciosa del cuadro, deberemos suspender el tratamiento antimicrobiano. Si no lo hacemos así y prolongamos innecesariamente la duración del mismo, favoreceremos la aparición en la unidad de hospitalización de cepas resistentes y con ello dificultaremos el tratamiento de los pacientes complicados con infecciones de origen nosocomial. En la infección confirmada, la duración del tratamiento antibiótico y las dosis empleadas dependerán de si se trata de formas no complicadas (diez días), con afectación meníngea (dos o tres semanas) y con afectación articular (de tres a seis semanas).

Se aplicarán todas las técnicas que permitan monitorizar la evolución de la enfermedad y aplicar el tratamiento que sea preciso para mantener todas las funciones vitales. La radiografía de tórax es de capital importancia cuando existe sintomatología respiratoria. Es fundamental controlar estrechamente la respuesta fisiopatológica para intentar detectar en su inicio las posibles complicaciones de la enfermedad (shock, fallo multiórgano, hipertensión pulmonar persistente, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada). La monitorización continua de la frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial, gases sanguíneos, saturación de hemoglobina, diuresis, coagulación,...) permitirá aplicar de forma precoz y enérgica todo nuestro arsenal terapéutico.

Se aplicará ventilación mecánica en todos los casos de septicemia que cursen con shock, insuficiencia respiratoria, peso al nacer inferior a 1500 gr, apneas y/o síndrome de persistencia de la circulación fetal (añadiendo a la mezcla de gases inspirados óxido nítrico). En los casos que cursen con afectación meníngea puede ser necesario provocar la hiperventilación para disminuir el edema cerebral sin comprometer la oxigenación neuronal ( $\text{pCO}_2$  entre 30-35 mm Hg).

En muchas ocasiones es necesario recurrir a la administración de drogas presoras para mantener el gasto cardíaco y preservar la circulación mesentérica y renal.

Es necesaria la administración de líquidos y electrolitos en cantidad suficiente para mantener una volemia correcta (control de la PVC) y la tensión arterial dentro de los límites normales. En los

casos que cursen con meningitis se intentará (si lo permiten las condiciones hemodinámicas) efectuar restricción hídrica para disminuir el edema cerebral. Se corregirán todos los desequilibrios electrolíticos y del equilibrio ácido-base que se detecten en el control (al menos dos veces al día) de los mismos.

Nunca debemos olvidar atender las necesidades nutritivas: una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente, hay que asegurar un aporte correcto de nutrientes por vía oral o si es necesario (íleo paralítico, inmadurez extrema, ECN) parenteral (nutrición parenteral total).

A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos, la mortalidad de la septicemia neonatal continúa siendo importante incluso en los centros más expertos y dotados de sofisticadas unidades de cuidados intensivos. En los últimos años hemos asistido a la aplicación de prometedoras técnicas de **tratamiento no convencional** que buscan mejorar la respuesta inmunitaria del recién nacido: exsanguinotransfusión, pentoxifilina, azul de metileno, transfusión de granulocitos, administración intravenosa de inmunoglobulinas y factores estimulantes de colonias. En un futuro dispondremos de anticuerpos monoclonales frente a las citoquinas proinflamatorias e incluso de citoquinas que bloqueen la cascada de la inflamación. Otros procedimientos intentan depurar el organismo del paciente de toxinas y mediadores de la inflamación: exsanguinotransfusión, hemofiltración arteriovenosa continua (HFAVC). Finalmente otros intentan soportar funciones vitales: administración de surfactante, ventilación de alta frecuencia, administración de óxido nítrico mezclado con los gases inspirados, oxigenador de membrana extracorpórea, ventilación líquida, diálisis peritoneal. Muchas de estas terapéuticas son aplicadas en la mayoría de nuestros centros y otras (ECMO) sólo en unos pocos.

### **Profilaxis**

Además de los aspectos de la profilaxis de la septicemia bacteriana perinatal comentados previamente, existen tres **infecciones localizadas** que deben ser prevenidas y/o tratadas: Oftalmía neonatorum, Onfalitis y Muguet (moniliasis buco-digestiva)

**Oftalmía neonatorum:** En todo recién nacido debe llevarse a cabo la profilaxis de Credé (instilación de Nitrato de plata al 1% o eritromicina 0,5% o aureomicina 1% en ambos fondos de saco conjuntivales) para prevenir la oftalmía neonatal por *Neisseria gonorrhoeae*. Cuando la madre presente signos clínicos evidentes de infección genital por gonococo la profilaxis se efectuará mediante la administración de una dosis única de penicilina G intramuscular al recién nacido (50.000 UI). En comunidades en las que la tasa de gonococos resistentes a la penicilina sea elevada estará indicada la administración de una dosis única de ceftriaxona (50 mg/kg IM ó IV, máximo 125 mg). Si a pesar de todo se desarrolla la enfermedad estará indicado el tratamiento parenteral con penicilina-G.

**Onfalitis.** Se utiliza la administración tópica de diversos antisépticos (clorhexidina, alcohol 70°, mercromina, triple colorante) sobre el muñón de cordón umbilical y una vez caído éste, sobre la herida umbilical hasta su cicatrización y epitelización definitivas. También hay autores que preconizan la utilización del cuidado seco (no administración de ningún antiséptico).

**Candidiasis.** Si se conoce la colonización del canal genital materno por *Candida albicans* estará indicada la administración al neonato de nistatina o miconazol por vía oral durante la primera semana de vida para prevenir la colonización del tracto digestivo y la aparición de muguet.