



Recién nacido con riesgo infeccioso. Actitud diagnóstica

Laura Sánchez García y Dolores Elorza Fernández
Servicio Neonatología. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.
laurasg_alcobendas@yahoo.es; delorza.hulp@salud.madrid.org

Puntos clave

- La presencia de hipotensión arterial y apnea son los signos clínicos más predictivos de sepsis (hemocultivo positivo).
- Valores de proteína C-reactiva (PCR) > 10 (en > 1 semana) y 15 (< 1 semana) mg/l son indicativos de infección. Su determinación seriada es útil para monitorizar la resolución de la infección, eficacia y duración del tratamiento.
- La procalcitonina (PCT) puede ser útil como parte de la evaluación de sepsis pero no como marcador aislado.
- La administración de antibióticos disminuye los niveles de PCT más rápido que los de PCR, por lo que puede ser útil para reducir la duración del tratamiento.
- Un hemocultivo negativo no descarta la presencia de sepsis.
- La corioamnionitis por *Ureaplasma* se asocia a morbilidad neonatal a largo plazo, pulmonar (enfisema precoz, displasia broncopulmonar) y cerebral (hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral).



Lectura rápida



Para hablar de sepsis comprobada es necesaria la presencia de síntomas y signos clínicos, marcadores biológicos y hemocultivo positivo, tanto si es vertical como nosocomial. La etiología más frecuente de sepsis son bacterias grampositivas, entre ellas *Streptococcus agalactiae* en sepsis vertical y *Staphylococcus epidermidis* en la sepsis nosocomial. Siguen en frecuencia bacilos gramnegativos y hongos.



Introducción

La sepsis en el recién nacido es una situación relativamente frecuente y potencialmente grave. De ahí la importancia de un tratamiento y diagnóstico precoz, a veces difícil porque la clínica es muy inespecífica y puede confundirse con otras situaciones propias del recién nacido y además las pruebas diagnósticas, entre ellas el hemocultivo, no siempre son fiables.

Debido a la aparición creciente de resistencias a los antibióticos, es importante evitar el uso innecesario de los mismos en neonatos que realmente no estén infectados.

El Grupo de Hospitales Castrillo situaba en España la incidencia de sepsis en 2,5‰ recién nacidos vivos y la de sepsis nosocomial en 2,9‰ de los ingresos en unidades neonatales, siendo de 15,6% en menores de 1.500 g¹⁻³. Los últimos datos referidos a 2009 son una incidencia de sepsis vertical de 0,99‰ (descenso importante en relación con la profilaxis materna para *Streptococcus agalactiae*) y de sepsis nosocomial de 23,7% en menores de 1.500 g.

Definiciones

En 1991, en una reunión de consenso en Estados Unidos se estableció el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)^{3,4} como hallazgos tras la activación generalizada del sistema inmunitario, con independencia de la causa desencadenante. Incluye criterios clínicos (fiebre, taquicardia, taquipnea) y de laboratorio (leucocitosis o leucopenia). De la misma manera establecieron el concepto de sepsis como SRIS en presencia de infección. Así empezó a utilizarse en adultos. Hasta 2002 no incluyeron un listado de signos y síntomas con algunas puntualizaciones para la población pediátrica, con adaptación incluida para recién nacidos y neonatos. Se establecieron los valores de normalidad para cada rango de edad y se incluyeron algunas peculiaridades (bradicardia)⁵.

En 1995, los responsables de los servicios de neonatología de los hospitales que formaban el Grupo Castrillo llegaron a un consenso para definir³:

— Sepsis comprobada: presencia de síntomas o signos de infección, marcadores biológicos de SRIS (alteración de recuento leucocitario, PCR > 12 mg/l) y hemocultivo positivo.

— Sepsis clínica: presencia de síntomas o signos de infección, marcadores biológicos de SRIS pero hemocultivo negativo.

— Bacteriemia: ausencia de síntomas o signos de infección, normalidad en los marcadores biológicos pero hemocultivo positivo.

A su vez, pueden tener un origen de *transmisión vertical o nosocomial*^{1,2} en función de criterios:

- Temporales (precoz < 72 h, tardía > 72 h).
- Epidemiológicos.
- Microbiológicos (vertical: microorganismos localizados en canal vaginal materno adquiridos por vía ascendente o por contacto en el momento del parto; nosocomial: microorganismos procedentes del entorno hospitalario que colonizan al paciente por contacto con personal sanitario o material contaminado).

Etiología

Se ha comprobado en múltiples series, incluida la de los Hospitales del Grupo Español Castrillo, que los agentes causantes más frecuentes de sepsis de transmisión vertical son *Streptococcus* del grupo B y *Escherichia coli*, mientras que en las infecciones de transmisión nosocomial son *Staphylococcus epidermidis*, seguido de algunos gramnegativos y en tercer lugar *Candida*⁶ (tablas 1 y 2).

Factores de riesgo

Debido a la inespecificidad de los síntomas durante esta etapa de la vida, es importante tener en cuenta los factores de riesgo de infección, tanto vertical como nosocomial, para sospechar precozmente la posibilidad de que un neonato tenga un proceso infeccioso.

Presentan más riesgo de presentar una sepsis⁷ de transmisión vertical los neonatos con:

- Prematuridad (< 37 semanas).
- Rotura prematura de membranas (< 37 semanas).
- Rotura prolongada de membranas (> 18 h).

Tabla 1. Etiología de sepsis vertical

	2002 (%)	2009 (%)
Grampositivos	63,5	59,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	37	33,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	9,9	3
<i>Listeria monocytogenes</i>	3,3	7,1
Gramnegativos	34,6	30,7
<i>Escherichia coli</i>	26,1	25,7
<i>Klebsiella</i>	3,3	2

De XVI Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo⁶.

Tabla 2. Etiología de la sepsis nosocomial

	2002 (%)	2009 (%)
Grampositivos	59,2	65,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	44,2	48,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,8	6,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,2	4,4
Gramnegativos	28,6	28,1
<i>Escherichia coli</i>	7,9	4
<i>Klebsiella</i>	7	11,3
<i>Pseudomona</i>	4,9	2,2
<i>Enterobacter</i>	3,8	4,5
Hongos	12,2	6,4
<i>Candida spp.</i>	11,6 ^a	6,1 ^b

^aAumentó por uso de antibióticos de amplio espectro en unidades neonatales y aumento de la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso.

^bHa ido disminuyendo en probable relación con la profilaxis de la infección fúngica que se realiza sobre todo en menores de 1.000 g.

De XVI Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo^c.

- Corioamnionitis materna (fiebre > 38 °C, leucocitosis, aumento de PCR, taquicardia fetal, líquido amniótico maloliente).
- Reanimación avanzada.
- Infección urinaria materna en el tercer trimestre sin tratamiento o tratamiento incompleto.
- Cultivo rectovaginal (CRV) positivo, sobre todo a *S. agalactiae*.

Mientras que la sepsis de transmisión nosocomial es más probable que aparezca en neonatos ingresados que presenten:

- Catéteres intravasculares: edad de inserción (a mayor edad, mayor colonización y por lo tanto mayor riesgo de paso de bacterias), tiempo de permanencia del catéter (a mayor tiempo, mayor riesgo de transmisión), técnica de inserción.
- Tubos endotraqueales, válvulas de derivación ventriculoperitoneal, sondajes.
- Nutrición parenteral y lípidos (caldo de cultivo).
- Uso de antibióticos de amplio espectro (aparición de resistencias, infecciones por hongos).
- Cirugías.
- Corticoides.
- Hospitalización prolongada.
- Presencia de otros neonatos colonizados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son múltiples y muy inespecíficas. De esta manera habrá que descartar una posible infección en neonatos que presenten^{7, 8}:

1. Signos respiratorios:

- Taquipnea: más de 60 respiraciones por minuto durante más de 60 min que no responde a cuidados básicos: control temperatura, analgesia, etc.
- Apnea: mayores de 20 s, repetidas y que precisen intervención activa.
- Aumento de las necesidades de oxígeno o ventilación mecánica: más de 60 min.
- Dificultad respiratoria: quejido, aleteo, retracción subcostal-intercostal, etc.

2. Signos hemodinámicos:

- Bradicardia: menos de 100 latidos por minuto, al menos 3 episodios de 20 s en 3 h y que precisen intervención activa.
- Taquicardia.
- Hipotensión arterial.

3. Signos neurológicos:

- Irritabilidad: no justificada por dolor.
- Hipotonía.
- Letargia.
- Convulsiones: clínicas o eléctricas

4. Signos digestivos:

- Rechazo de tomas.
- Mala tolerancia digestiva: aumento de restos gástricos, vómitos.
- Diarrea.
- Distensión abdominal: puede asociarse a piel brillante, asas intestinales visibles.
- Deposiciones sanguinolentas.

5. Signos cutáneos:

- Ictericia.
- Color pajizo, pálido-grisáceo.
- Perfusión enlentecida.
- Púrpura, petequias.

6. Signos metabólicos:

- Hipo/Hiperglucemia.
- Acidosis metabólica.

7. Inestabilidad térmica:

- Hipotermia (más frecuente en prematuros).
- Hipertermia.

La forma de presentarse la sepsis en neonatos puede ser:

Lectura rápida



Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son múltiples e inespecíficas y entre ellas podemos encontrar síntomas respiratorios (taquipnea, apnea, aumento de las necesidades de oxígeno o ventilación mecánica), hemodinámicos (bradicardia, taquicardia, hipotensión arterial), neurológicos (irritabilidad, hipotonía, letargia, convulsiones), digestivos (rechazo de tomas, vómitos, diarrea, distensión abdominal), cutáneos (ictericia, color pajizo, perfusión enlentecida, petequias), metabólicos (hipo/hiperglucemia, acidosis metabólica, inestabilidad térmica (hipo/hipertermia) Las alteraciones hematológicas proporcionan poca información diagnóstica. Así, valores normales con datos clínicos indicativos, es decir, recién nacidos sintomáticos, deben tratarse hasta descartarse infección por otros métodos.



Lectura rápida



La proteína C-reactiva (PCR) se eleva a las 12 h del inicio de sepsis, se mantiene elevada 20-72 h y desciende a valores normales a los 3-7 días. La procalcitonina (PCT) presenta una elevación fisiológica en primeras 18-36 h de vida (hasta 10-20 ng/ml).



— Subaguda: presentación de los síntomas de forma larvada, con afectación a veces de forma localizada. Es más típica de la sepsis nosocomial.

— Aguda: presentación fulminante con afectación multisistémica. Es más típica de la sepsis vertical.

En los pacientes con sospecha de sepsis, la decisión de iniciar el tratamiento antibiótico generalmente hay que hacerla antes de conocer el resultado del hemocultivo. Además un tratamiento precoz posiblemente disminuya la gravedad del cuadro séptico. Pero como ya hemos comentado, la clínica de sepsis en el período neonatal es muy inespecífica y debido al aumento en los últimos años de las resistencias antimicrobianas, también es importante evitar el tratamiento con antibióticos en pacientes que realmente no presenten una sepsis. El conocimiento del valor predictivo de los distintos signos de infección, para el desarrollo de una sepsis neonatal, podría facilitar por un lado el tratamiento precoz con antibióticos ante una sospecha alta de sepsis y por otro lado, eliminar el uso inapropiado de antibióticos.

Para identificar estos signos clínicos predictivos de sepsis (definida como presencia de hemocultivo positivo), Ohlin et al⁸ recogieron de forma prospectiva los datos clínicos de 401 neonatos < 28 días de vida con sospecha de sepsis entre 1997 y 2005 en un hospital de tercer nivel de Suecia. Presentaron sepsis precoz un 68 y tardía un 32%. Los signos clínicos que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de un hemocultivo positivo fueron: bradicardia, apnea, inestabilidad hemodinámica (hipotensión o mala perfusión periférica), intolerancia digestiva y distensión abdominal. Sin embargo, no encontraron esta asociación con taquipnea, aumento de las necesidades de oxígeno, irritabilidad o crisis y presencia de conducto arterioso persistente. Sin embargo, cuando estos datos se estratificaron por edad gestacional, la taquipnea en > 37 semanas (sin embargo no en prematuros), bradicardia en < 37 semanas (sin embargo no en nacidos a término), irritabilidad o crisis en recién nacidos extremadamente prematuros (< 31 semanas), se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de hemocultivo positivo. Teniendo en cuenta otros factores además de la edad gestacional, concluyeron que hipotensión arterial y apnea eran los signos más consistentes con la presencia de sepsis, independientemente de la edad gestacional. La presencia de intolerancia digestiva, distensión abdominal y bradicardia están fuertemente

asociados a la presencia de un hemocultivo positivo pero no son independientes de otros factores. Además es importante recordar que la edad gestacional puede influir en las manifestaciones clínicas de la infección.

Diagnóstico

La realización de las pruebas necesarias para el diagnóstico de infección debe plantearse ante la presencia de clínica compatible, siendo de gran ayuda la valoración de presencia de factores de riesgo.

El diagnóstico se establecerá cuando se disponga de un cultivo positivo para un germen patógeno pero a la espera de dicho resultado, puede ser orientativo otras pruebas complementarias como:

Recuento y fórmula leucocitaria

Debemos sospechar la presencia de una infección ante la aparición tanto de leucocitosis como leucopenia (> 20.000 o $< 5.000 \times 10^3/\mu\text{l}$), neutrofilia como neutropenia (> 15.000 o $< 1.500 \times 10^3/\mu\text{l}$) y/o elevación de índice infeccioso (neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales; en menores de 72 h: $> 0,2$; en mayores de 72 h: $> 0,12$).

Hay que tener en cuenta que estas alteraciones no son específicas de sepsis, sino que aparecen en situaciones de estrés: parto difícil, neumotórax, convulsiones, etc. En concreto, los neutrófilos pueden aparecer disminuidos en casos de hipertensión arterial materna, preeclampsia materna; o elevados en casos de asfixia perinatal, síndrome de aspiración meconial, fiebre materna⁷.

Recuento plaquetario

Es característica la presencia en trombocitopenia (plaquetas: < 100.000 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)⁷, aunque suele aparecer de forma tardía y ser poco sensible. Además también está presente en otras situaciones como dificultad respiratoria inmediata, asfixia perinatal, coagulación intravascular diseminada, etc.

En general las alteraciones hematológicas proporcionan poca información diagnóstica en la evolución de neonatos. Así, valores normales con datos clínicos indicativos no apoyan la decisión de retrasar el tratamiento antibiótico. Es decir, que recién nacidos sintomáticos deben tratarse hasta que puede descartarse infección por otros métodos⁹.

Reactantes de fase aguda

Se denominan así a péptidos endógenos producidos por el hígado como respuesta inmediata a la infección o daño tisular¹⁰. Entre

ellos podemos encontrar los que se señalan a continuación.

Proteína C reactiva

En la mayoría de las publicaciones se establece como cifra de corte para considerar un valor elevado: > 1,5 mg/dl o 15 mg/l (en primera semana); > 1 mg/dl o 10 mg/l (> 1 semana)^{7,11}. Suele elevarse a las 12 h de inicio de sepsis, se mantiene elevada 20-72 h y descende a valores normales a los 3-7 días¹². También puede aparecer elevada en otras situaciones no relacionadas con la sepsis: estrés en el parto, parto por ventosa, fiebre materna, dificultad respiratoria, asfixia perinatal, síndrome de aspiración meconial, etc.¹⁰

Asociada a alteraciones del recuento y fórmula leucocitarias aumenta su sensibilidad y valor predictivo negativo. Es especialmente útil realizar determinaciones seriadas cada 12-24 h para monitorizar la resolución de la infección, eficacia y duración del tratamiento empírico: la presencia de niveles de PCR en rango normal separados al menos 24 h en ausencia de sintomatología u otros datos indicativos de infección permitirían suspender dicho tratamiento empírico. De la misma manera, la presencia de niveles elevados de PCR en ausencia de otros datos que indiquen infección no justifica el mantenimiento de dicho tratamiento⁹.

Procalcitonina

Es un péptido producido por monocitos y hepatocitos, siendo un marcador muy precoz y específico en situaciones de sepsis y su aumento además se correlaciona con la gravedad

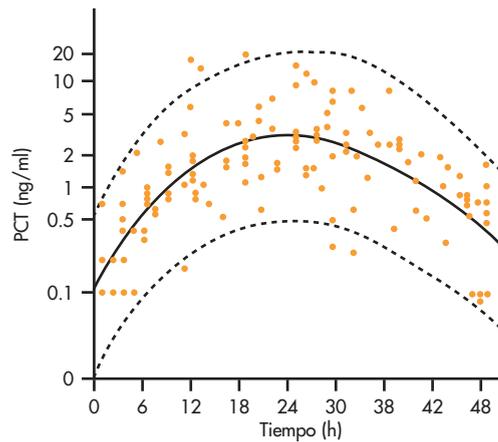


Figura 1. Elevación fisiológica de la procalcitonina (PCT). Tomada de Benitz⁹.

de la misma. Aun así hay otras situaciones en las que también puede elevarse: dificultad respiratoria inmediata, fallo hemodinámico, asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, neumotórax, reanimación cardiopulmonar y de forma fisiológica en primeras 48 h de vida¹². En relación a este último tema, Chiesa et al^{9,13} en el año 1998 establecieron una gráfica de evolución de los valores de PCT en recién nacidos sanos, donde obtuvieron como percentil 95: para el recién nacido, 0,7 ng/ml; a las 24 h de vida, 20 ng/ml y a las 48 h de vida: 2 ng/ml (fig. 1).

Stocker et al^{12,14} obtuvieron una curva de elevación fisiológica de PCT en recién nacidos sanos donde han observado un pico fisiológico de elevación de PCT entre 18-36 h hasta 10 ng/ml (fig. 2).

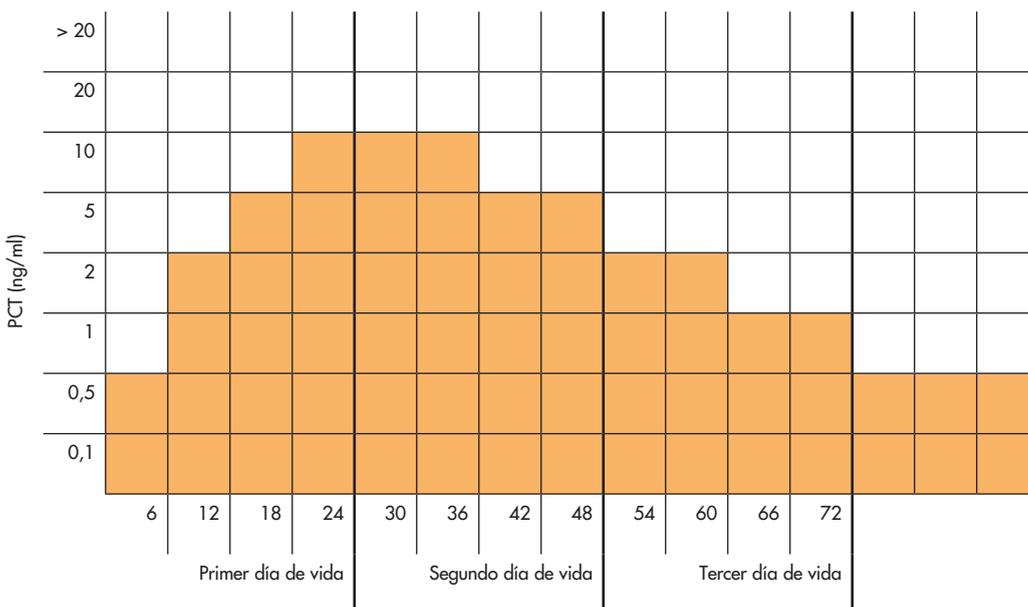


Figura 2. Curva de elevación fisiológica de procalcitonina (PCT). Tomada de Stocker et al¹².

Lectura rápida



En caso de sepsis, la PCT aumenta a las 2-4 h de la exposición a endotoxinas bacterianas, alcanza un pico máximo a las 6-8 h y se mantiene elevada 24 h.



Lectura rápida



El diagnóstico definitivo nos lo da la presencia de un patógeno en un líquido corporal estéril. Se considera la prueba de referencia al hemocultivo, aunque no es así en neonatos donde con más frecuencia que en otras edades puede ser negativo en presencia de sepsis. Factores como poco volumen de sangre para la realización del mismo, o el tratamiento materno con antibiótico pueden justificar hemocultivo negativo.



En el caso de sepsis lo que se ha observado es un aumento de los valores de PCT a las 2-4 h después de la exposición a endotoxinas bacterianas; pico a las 6-8 h y se mantiene elevado 24 h¹⁰. Por todo ello, la PCT en sepsis vertical tiene una utilidad limitada debido a su rápida elevación posnatal fisiológica^{10,15}. En el caso de una sepsis nosocomial, no es suficiente como marcador aislado, pero puede ser útil como parte de la evaluación de sepsis¹⁰. La administración de antibióticos disminuye los valores de PCT más rápido que los de PCR. Por ello se está realizando actualmente un estudio para valorar si la PCT puede ser útil para reducir la duración del tratamiento antibiótico en los casos de sospecha de sepsis posible o poco probable¹².

Otros¹⁰

— Amiloide A sérico (SAA): inducido por citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en respuesta a lipopolisacáridos de bacilos gramnegativos. Aumento desde 8-24 h del inicio de sepsis.

— Proteína de unión a lipopolisacárido (LBP), α 1-antitripsina, fibronectina, haptoglobina, lactoferrina, orosomucoide (en estudio).

Otros reactantes de fase aguda

— Antígenos de superficie celular (CD64): requieren equipamiento muy especializado y procesamiento muy rápido lo que limita su uso en la práctica.

— Citocinas IL-6, IL-8, IL-10: el descenso muy rápido de sus niveles (< 24 h) y el alto coste limitan su uso.

— Marcadores moleculares: amplificación ADN por reacción en cadena de la polimerasa. Ventaja frente a hemocultivo: resultado más rápido en 6-18 h, se requiere menos cantidad de sangre: 0,3 ml. Inconvenientes: requieren un material y entrenamiento específico.

Microbiología

Como ya hemos comentado, el diagnóstico definitivo se basa en la presencia de un germen patógeno en un líquido corporal habitualmente estéril, por lo que desde el punto de vista microbiológico se obtendrá^{3,7,9,11}:

1. Hemocultivo (prueba de referencia): el problema en el período neonatal es que existe un alto porcentaje de casos (mayor que en otras edades) en el que el hemocultivo es negativo, lo cual se debe a: tratamiento antibiótico materno, recogida inadecuada de la muestra de sangre (mínimo 0,5 ml). Es decir que un hemocultivo negativo no permite descartar la presencia de sepsis.

2. Líquido cefalorraquídeo: se debe efectuar siempre en neonatos con sospecha de sepsis, ya que no todos los que tiene participación me-

ningea tiene signos/síntomas de meningitis. Es importante valorar esta participación meníngea porque su presencia puede modificar la dosis, tipo y duración del tratamiento antibiótico. A veces es necesario retrasar la punción lumbar debido a la presencia de inestabilidad hemodinámica o respiratoria, alteraciones de la coagulación o trombocitopenia. Actualmente sigue existiendo controversia sobre no realizar punción lumbar si el neonato está asintomático, debido a la baja prevalencia de meningitis en neonatos.

— Estudio citoquímico: glucosa, proteínas, células. Rangos de normalidad: glucosa, 24-119 mg/dl; proteínas, 20-170 mg/dl; leucocitos, 0-32/mm³.

— Estudio bacteriológico: tinción de Gram, cultivo bacteriano.

3. Cultivos periféricos -frotis de superficie: ótico, conjuntival, nasal, umbilical y faríngeo (en primeras h de vida). Cuando son positivos, sólo indican colonización. Por lo tanto, son importantes para orientar acerca de la etiología de sepsis en neonatos con hemocultivo negativo.

4. Urocultivo: esencial en sepsis de presentación tardía. También debe realizarse incluso en sospecha de sepsis precoz en neonatos con malformaciones urinarias. Útil para el diagnóstico de candidiasis sistémica.

5. Cultivo de aspirado traqueal: cuando son positivos indican colonización de la vía aérea. Por lo tanto, son importantes para orientar acerca de la etiología en neonatos intubados con sospecha de sepsis.

6. Cultivos de la madre: vaginal, rectal, placenta, líquido amniótico, orina. Importante sobre todo en sepsis vertical.

A pesar de la gran variedad de pruebas que se pueden realizar ante la sospecha de infección en un recién nacido y dado los resultados tan variables en cuanto a sensibilidad y especificidad de los mismos (tabla 3)¹⁶⁻¹⁹, ninguna de ella permite un diagnóstico definitivo de sepsis salvo la presencia de un hemocultivo positivo. Sin embargo, éste tiene una sensibilidad baja en el recién nacido influido por: pequeñas cantidades de sangre utilizadas, momento de recogida (después de la administración de antibióticos a la madre o al recién nacido), bacteriemias intermitentes, baja cantidad de colonias por volumen. Por ello el diagnóstico se debe establecer mediante la combinación de factores tanto clínicos como analíticos y microbiológicos.

Y por ello, por ejemplo, las nuevas recomendaciones del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) para la prevención de la infección perinatal por *S. agalactiae* establecen un algoritmo a seguir para detectar precozmente los casos de

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de PCR y PCT en neonatos¹⁶⁻¹⁹

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR	55-94	67-90	2-7	98-99
PCT				
Inicio	81-86	22-80	35-87	72-75
12-24 h	73-86	28-80	37-85	66-80
36-48 h	86-100	43-72	46-83	72-100

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

sepsis en neonatos, basándose fundamentalmente en la clínica y en los factores de riesgo que se han ido describiendo previamente (fig. 3)²⁰.

Riesgo de infección en recién nacidos prematuros por corioamnionitis materna

Definición^{21,22,23}

Se define como corioamnionitis la inflamación aguda de las membranas y corion de la placenta, típicamente producida por infección ascendente polimicrobiana en rotura de membranas. Sin embargo, también puede ocurrir con membranas íntegras, lo cual parece más típico de *Mycoplasma genital* (*Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis*) o por diseminación hematogena, por ejemplo en *Listeria monocytogenes*²¹⁻²³.

Son factores de riesgo^{21,24}: bolsa rota prolongada, parto prolongado, nuliparidad, raza afroamericana, monitorización interna del parto, CRV positivo para *Streptococcus* grupo B, infección de transmisión sexual, exploraciones vaginales frecuentes, líquido amniótico teñido de meconio, tabaco, alcohol, drogas, anestesia epidural, vaginosis bacteriana, colonización vaginal por *Ureaplasma*.

Etiología

En la mayoría de los casos es polimicrobiana (65% \geq 2 microorganismos) siendo los gérmenes más frecuentes *Mycoplasma genital*, entre ellos *Ureaplasma urealyticum* (47%) y *M. hominis* (30%). También podemos encontrar: anaerobios (*Gardenerella vaginalis*, 25%, *Bacteroides*, 3%), *Streptococcus* grupo B (15%), bacilos gramnegativos (*E. coli*, 8%)^{21,23,25}. Un papel especial en prematuros con corioamnionitis lo presentan las especies de *Ureaplasma*. Es el microorganis-

mo más frecuentemente aislado en el líquido amniótico de madres con partos prematuros con bolsa íntegra²⁶. La infección intrauterina por *Ureaplasma* activa la cascada inflamatoria y provoca una exposición prolongada del pulmón fetal a citocinas inflamatorias que inhiben el desarrollo alveolar^{26,27}, un aumento de citocinas inflamatorias en sangre y sistema nervioso central fetal^{26,28} y aumento de prostaglandinas que provocan contracciones uterinas y dilatación cervical lo que explica su asociación a parto prematuro.

Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos clave son: fiebre materna que aparece en el 95-100% de los casos y es el signo clínico más importante; taquicardia materna > 100 latidos por minuto en un 50-80%; taquicardia fetal > 160 latidos por minuto en 40-70%; sensibilidad del fondo uterino en un 4-25% y líquido amniótico purulento o maloliente en un 4-25%.

Ante esta sintomatología se debe establecer el diagnóstico diferencial con: infecciones extrauterinas, por ejemplo del tracto urinario, apendicitis, neumonía; situaciones no infecciosas asociadas a dolor abdominal (generalmente sin fiebre): tromboflebitis, dolor del ligamento redondo, colitis, abruptio, taquicardia, tanto materna como fetal inducida por fármacos (medicación utilizada en anestesia epidural, etc.)^{21,23,24}.

Complicaciones

La detección de la corioamnionitis es importante debido al alto número de complicaciones a las que se asocia:

1. Fetales^{21,26,27,28}.
 - Muerte fetal.
 - Sepsis neonatal.
 - FIRS (*fetal inflammatory response syndrome*): parto prematuro, daño multiorgánico, enfermedad pulmonar crónica, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral. Sobre todo asociado a *Mycoplasma genital*.

Lectura rápida



La corioamnionitis puede presentarse como: fiebre materna, taquicardia materna y/o fetal, sensibilidad del fondo uterino y líquido amniótico purulento o maloliente. La corioamnionitis se asocia a complicaciones fetales y neonatales.



Lectura rápida



La corioamnionitis por *Ureaplasma* produce cambios inflamatorios que explican el daño de tipo pulmonar (displasia broncopulmonar), cerebral (hemorragia intraventricular, leucomalacia) y que se desencadena el parto.

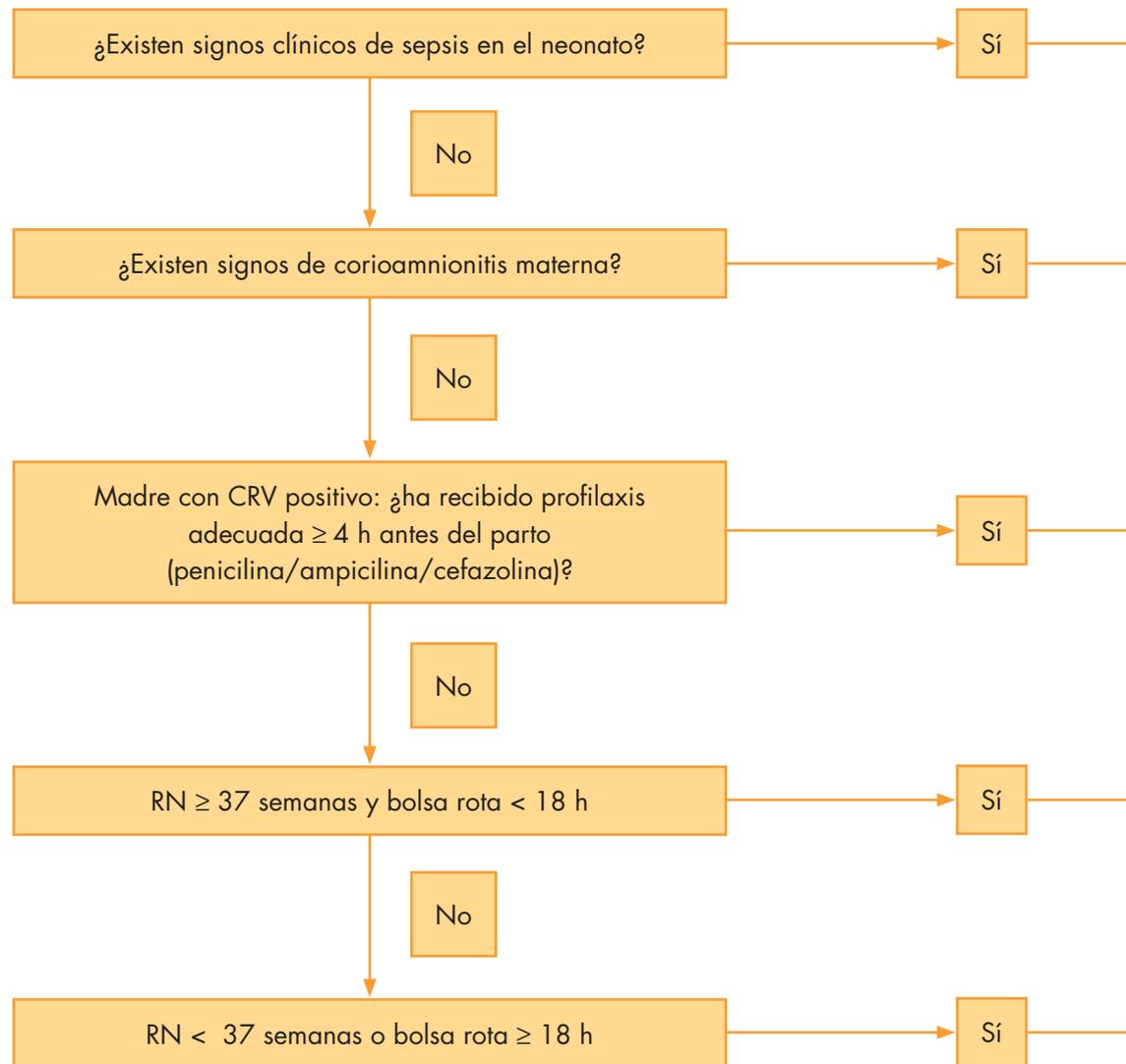


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de sepsis precoz. CRV: cultivo rectovaginal; RN: recién nacido. Adaptada de Verani et al²⁰.

2. Neonatales (a largo plazo)^{21,29,30}:

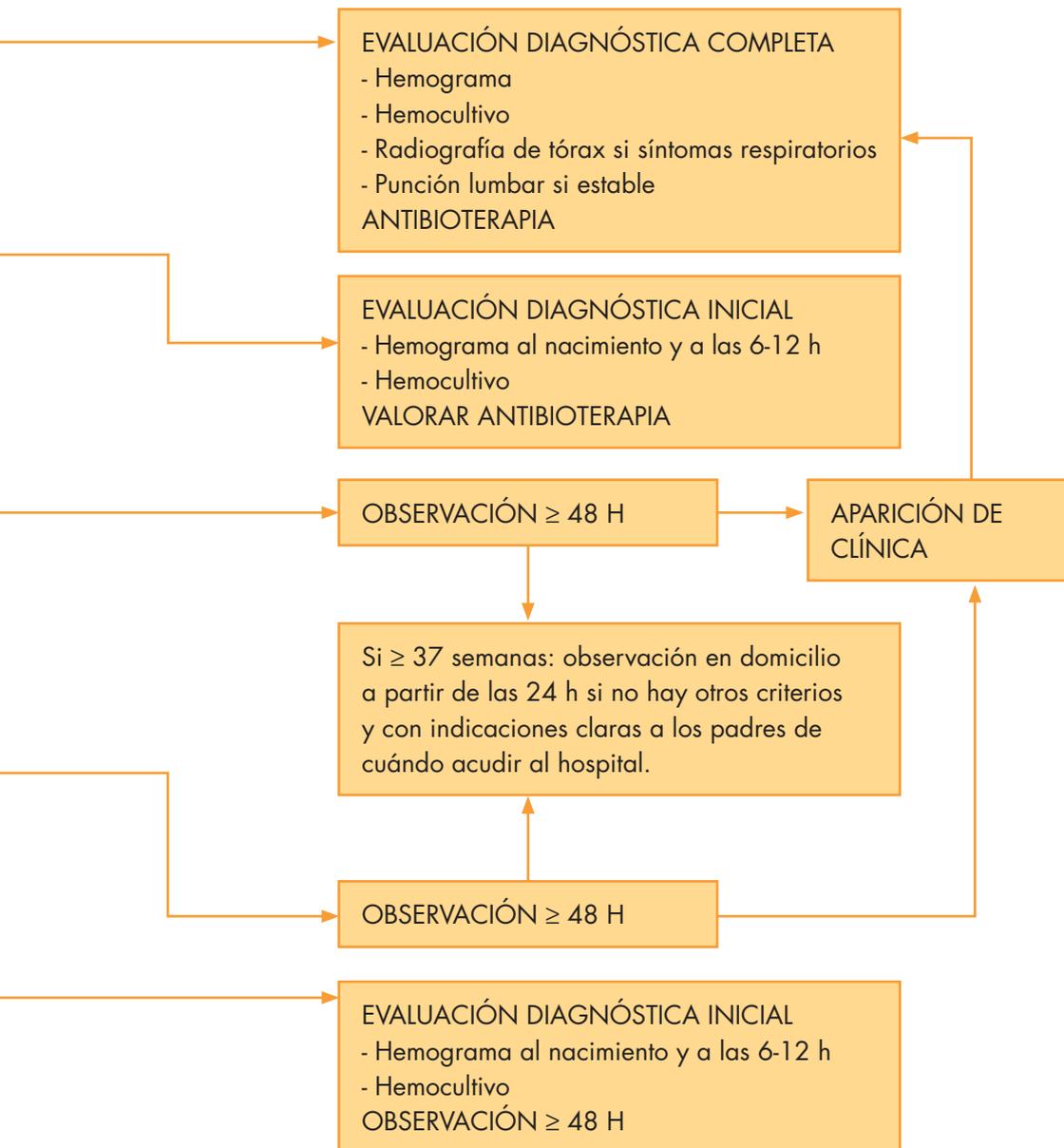
- Mortalidad perinatal: en recién nacidos a término 2-6%, aumentando a un 25% en los prematuros.
- Asfixia perinatal.
- Distrés respiratorio inmediato.
- Sepsis precoz³⁴.
- Shock séptico.
- Neumonía.
- Hemorragia intraventricular grado III-IV: en recién nacidos a término en torno al 8%, siendo de hasta un 20% en prematuros.
- Daño en la sustancia blanca.
- Discapacidad a largo plazo, parálisis cerebral: aumenta el riesgo por 4 veces en recién nacidos a término.
- Displasia broncopulmonar³⁵.

Actitud diagnóstica ante sospecha de corioamnionitis

La sospecha clínica y analítica de corioamnionitis materna obliga a descartar en el recién nacido datos de afectación mediante recuento leucocitario y PCR, y cultivos pertinentes, especialmente mediante cultivo en aspirado bronquial.

Prevención de la displasia broncopulmonar

El tratamiento de la colonización/infección por *U. urealyticum* con eritromicina en las primeras semanas de vida no han demostrado eficacia para prevenir la displasia broncopulmonar ni



erradicar la colonización, posiblemente debido a que el inicio del tratamiento ya es tardío para prevenir la inflamación y el daño pulmonar iniciado en la etapa prenatal^{26,36,37}. Para prevenir la displasia broncopulmonar debería iniciarse el tratamiento lo más pronto posible en recién nacidos de alto riesgo. La azitromicina tiene un efecto inmunomodulador independiente de la acción bactericida, presenta mayor potencia frente a *Ureaplasma* y además se concentra preferentemente en el epitelio pulmonar y macrófagos alveolares, pero todavía están pendientes estudios sobre su farmacocinética y eficacia en neonatos, por lo que no se recomienda de forma generalizada, sino en casos muy concretos^{26,27}.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2000;28:309-15.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B. Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002;30:149-57.

Bibliografía recomendada

Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery SM, Schollin J. Clinical signs and CPR values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr.* 2010;99:1635-40.

El objetivo es identificar los signos clínicos predictivos de sepsis y se encuentra que la apnea y la hipotensión arterial son los signos más consistentes con la presencia de sepsis.

Stocker M, Hop W, van Rossum A. Neonatal procalcitonin intervention study (neoPIns): effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: a multicentre randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatrics.* 2010;10:89.

Tras presentar las características de la PCR y PCT, y sin olvidar las frecuentes resistencias a antibióticos, pretenden evaluar si la PCT puede ser útil para reducir la duración del tratamiento en la sepsis precoz.

Tita A, Andrews W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010;37:339-54.

Presenta una revisión muy completa de mecanismos, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, complicaciones y manejo de la corioamnionitis.

Bibliografía recomendada

Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal Group B Streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36.

Se presentan las nuevas recomendaciones para el manejo de la infección por Streptococcus grupo B en el periodo perinatal (embarazada, parto y la actitud a tomar en los recién nacidos).

Viscardi RM. Ureaplasma species: role in disease of prematurity. *Clin Perinatol*. 2010;37:393-409.

Describe de forma detallada el mecanismo patogénico por el que la corioamnionitis produce efectos sobre el pulmón y el tejido cerebral neonatal.

3. ● López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:525-8.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
6. XVI Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo. Oviedo, 1 de Mayo de 2010.
7. De la Serna Martínez M, Dorronsoro Martín I, Pérez Rodríguez J. Sepsis neonatal. En: Guerrero Fernández J, Ruiz Domínguez JA, Menéndez Suso JJ, Barrios Tascón A, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 5.ª edición. Madrid: Publimed; 2009. p. 1153-60.
8. ● ● Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery SM, Schollin J. Clinical signs and CPR values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr*. 2010;99:1635-40.
9. ● Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37: 421-38.
10. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:223-7.
11. Coto GD, Ibáñez A. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr*. 2006;46:125-34.
12. ● ● Stocker M, Hop W, van Rossum A. Neonatal procalcitonin intervention study (NeoPInS): effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: a multicentre randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatrics*. 2010;10:89.
13. ● Chiesa C, Panero A, Rossi N. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664-72.
14. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97:165-74.
15. Llorente E, Prieto B, Cardo L. Umbilical cord blood serum procalcitonin by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology: reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1531-5.
16. Chiesa C, Pacífico L, Rossi N, Panero A, Matrónola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26:S175-7.
17. López SJ, Pérez SD, Roques SV, Fernández CB, Coto CG, Krauel VX, et al. Procalcitonin is not sufficient reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr*. 2006;6:16.
18. Benitz WE, Han MY, Madam A, Ramachandra P. Serial serum C-Reactive Protein levels in the diagnosis of neonatal infections. *Pediatrics*. 1998;102:e41.
19. Boo NY, Nor Azlina AA, Rohaha H. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonine test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med*. 2008;49:204-8.
20. ● ● Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal Group B Streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36.
21. Tita A, Andrews W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37:339-54.
22. Eschenbach DA. Ureaplasma urealyticum and premature birth. *Clin Infect Dis*. 1993;17:100-6.
23. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:1317.
24. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36:795.
25. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:757-89.
26. ● ● Viscardi RM. Ureaplasma species: role in disease of prematurity. *Clin Perinatol*. 2010;37:393-409.
27. Viscardi RM, Hasday JD. Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatr Res*. 2009;65:84R-90R.
28. Hentschel J, Abele-Horn M, Peters J. Ureaplasma urealyticum in the cerebrospinal fluid of a premature infant. *Acta Paediatr*. 1993;82:690-3.
29. Gotsch F, Romero R, Kusanoic JP. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:652-83.
30. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee KS, Pryde PG, et al. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med*. 2005;33:428-34.
31. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med*. 2006;34:5-12.
32. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:780-4.
33. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1162.
34. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun CC, Rodriguez A, Fairchild KD. Incidence of invasive Ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2008;23:759-65.
35. Schelonka RL, Katz B, Waites KB. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1033-9.
36. Bowman ED, Dharmalingam A, Fan WQ. Impact of erythromycin on respiratory colonization of Ureaplasma urealyticum and the development of chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:615-20.
37. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with Ureaplasma urealyticum in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2003;3:10.